

INAUGURAL - DISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Naturwissenschaftlich-Mathematischen

Gesamtfakultät

der

Ruprecht-Karls-Universität

Heidelberg

vorgelegt von

M.Sc. Julian Emmerich

geboren in Sinsheim

Tag der mündlichen Prüfung: 27. Mai 2020

**Quantitative Magnetresonanztomografie:
Einfluss von Mikrostruktur auf die Bestimmung der
Relaxationszeiten und der magnetischen Suszeptibilität**

Gutachter: Prof. Dr. Peter Bachert
Prof. Dr. Lothar R. Schad

Der erste Trunk aus dem Becher
der Naturwissenschaft macht atheistisch;
aber auf dem Grund des Bechers wartet Gott.

Werner Heisenberg

Kurzfassung

Quantitative Magnetresonanztomografie: Einfluss von Mikrostruktur auf die Bestimmung der Relaxationszeiten und der magnetischen Suszeptibilität

Die Magnetresonanztomografie ermöglicht die Bestimmung quantitativer Probenparameter aus dem gemessenen Kernresonanzsignal, wie beispielsweise der Relaxationszeiten oder der magnetischen Suszeptibilität.

Im ersten Teil dieser Arbeit wird eine lexikonbasierte Methode zur Kartierung der T_2 Relaxationszeit mittels einer Multi-Echo-Turbo-Spinechosequenz vorgestellt. Durch Berücksichtigung der Inhomogenitäten des Anregungsfeldes B_1 und des Schichtprofils wird hiermit auch an Ultra-Hochfeldgeräten eine zuverlässige Bestimmung der transversalen Relaxationszeit ermöglicht. Diese Methode wurde in Phantomexperimenten bei 1,5 T und 7 T validiert, wobei bei 7 T und einem Refokussierungswinkel von 120° eine mittlere Abweichung der T_2 Relaxationszeiten von $(5,4 \pm 5,8) \%$ relativ zur Referenzmessung erreicht wurde. Bei *in vivo* Messungen an vier gesunden Probanden konnte bei einer Feldstärke von 7 T in der grauen Substanz ein Mittelwert von $T_2 = (55 \pm 2) \text{ ms}$ und in der weißen Substanz von $T_2 = (39 \pm 5) \text{ ms}$ bestimmt werden.

Im zweiten Teil dieser Arbeit wird der Einfluss von mikroskopischen Suszeptibilitätsquellen unterschiedlichen Vorzeichens innerhalb desselben Voxels auf die Änderung der Relaxationsrate ΔR_2^* untersucht. Unter der Annahme von vernachlässigbaren Diffusionseinflüssen wurde in Simulationen und Phantomexperimenten erstmals die Linearität der Relaxationsrate bestätigt. Diese Eigenschaft wurde zusammen mit der Linearität der gemessenen Suszeptibilität für die Entwicklung eines Algorithmus zur Trennung der Einflüsse von positiven und negativen Suszeptibilitätsquellen innerhalb desselben Voxels verwendet. Im Softwarephantom und in Phantomexperimenten wurde die Anwendbarkeit der Trennung von Suszeptibilitätsquellen verifiziert und erste *in vivo* Messungen durchgeführt.

Abstract

Quantitative Magnetic Resonance Imaging: Effects of Microstructure on Relaxation Time Mapping and Quantitative Susceptibility Mapping

Magnetic resonance imaging (MRI) provides the ability of deriving quantitative sample parameters from the measured MRI signal, such as relaxation times or magnetic susceptibility.

In this thesis, a dictionary based method for T_2 mapping is presented, which is based on a multi-echo turbo spinecho sequence. Accounting for B_1 field inhomogeneities and deviations in the slice profile, this method enables a fast mapping of transverse relaxation times even at ultra high magnetic fields. The method was validated in phantom experiments at 1.5 T and 7 T. The measurements at 7 T with a refocusing flip angle of 120° showed a mean deviation of $(5.4 \pm 5.8) \%$ relative to the reference method. The *in vivo* application at 7 T resulted in a mean relaxation time of $T_2 = (55 \pm 2)$ ms in gray matter and $T_2 = (39 \pm 5)$ ms in white matter.

In the second part of this thesis, the influence of microscopic susceptibility sources of different sign within the same voxel on the relaxation rate ΔR_2^* is investigated. Under the assumption of negligible diffusion effects, the linearity of the relaxation rate ΔR_2^* was demonstrated in simulations and phantom experiments. Based on this, an algorithm for separating the effects of positive and negative susceptibility sources within the same voxel was developed. This method was validated in phantom experiments and applied in *in vivo* measurements.

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|----------|--|----------|
| 1 | Einleitung | 1 |
| 2 | Physikalische Grundlagen | 5 |
| 2.1 | Historischer Überblick | 5 |
| 2.2 | Kernspinresonanz | 6 |
| 2.2.1 | Spin und magnetisches Moment | 6 |
| 2.2.2 | Einfluss eines äußeren magnetischen Feldes | 7 |
| 2.2.3 | Makroskopische Magnetisierung | 8 |
| 2.3 | Anregungs- und Relaxationsprozesse | 9 |
| 2.3.1 | Bewegungsgleichung der Magnetisierung | 9 |
| 2.3.2 | Anregung der Magnetisierung | 9 |
| 2.3.3 | Blochgleichungen und Relaxationseffekte in homogenen Magnetfeldern | 10 |
| 2.4 | Magnetresonanz-Bildgebung | 11 |
| 2.4.1 | Gradientenfelder | 12 |
| 2.4.2 | Schichtselektion | 12 |
| 2.4.3 | k -Raum | 12 |
| 2.4.4 | Diskrete k -Raum Abtastung | 13 |
| 2.5 | Materie in Magnetfeldern | 14 |
| 2.5.1 | Magnetische Suszeptibilität | 14 |
| 2.5.2 | Einheitsdipol und sphärische Objekte im Magnetfeld | 15 |
| 2.5.3 | Relaxationsprozesse in inhomogenen Magnetfeldern | 16 |
| 2.6 | Quantitative Suszeptibilitätsbildgebung | 17 |
| 2.6.1 | Phasendaten und Spulenkombination | 18 |
| 2.6.2 | Phasen-Unwrapping | 18 |
| 2.6.3 | Hintergrundfeldentfernung | 18 |
| 2.6.4 | Dipolinversion | 19 |
| 2.7 | Ultra-Hochfeld MRT | 20 |
| 2.7.1 | Signal-Rausch Verhältnis | 20 |
| 2.7.2 | B_1 -Inhomogenitäten | 20 |
| 2.7.3 | Spezifische Absorptionsrate | 21 |
| 2.8 | Diffusion | 21 |
| 2.9 | Extended Phase Graph Formalismus | 22 |

| | | |
|----------|---|-----------|
| 3 | Material und Methoden | 25 |
| 3.1 | Verwendete NMR Messsysteme und Spulen | 25 |
| 3.2 | T_2 -Kartierung mit einer Multi-Echo-Turbo-Spinechosequenz | 26 |
| 3.2.1 | Bestimmung des Schichtprofils | 26 |
| 3.2.2 | Berechnung der Echointensitäten und Erstellung des Lexikons | 26 |
| 3.2.3 | Relaxations-Messphantom | 28 |
| 3.2.4 | Datenakquisition | 28 |
| 3.2.5 | Rekonstruktion der T_2 -Karten | 30 |
| 3.2.6 | Datenauswertung | 30 |
| 3.3 | Einfluss von sphärischen Partikeln auf die R_2^* -Relaxationsrate | 31 |
| 3.3.1 | Monte-Carlo-Simulationen | 31 |
| 3.3.2 | Relaxations-Messphantome | 32 |
| 3.3.3 | Datenakquisition | 35 |
| 3.3.4 | Datenauswertung | 35 |
| 3.3.5 | Magnetometer | 36 |
| 3.4 | Additivität der Suszeptibilität und Einfluss von Mikrostruktur | 37 |
| 3.4.1 | Kombination der Einzelkanaldaten | 37 |
| 3.4.2 | Phasenunwrapping und Hintergrundfeldentfernung | 38 |
| 3.4.3 | Dipolinversion | 39 |
| 3.4.4 | Datenakquisition | 40 |
| 3.4.5 | Datenrekonstruktion | 40 |
| 3.4.6 | Datenauswertung | 43 |
| 3.5 | Trennung von Suszeptibilitätsquellen verschiedener Vorzeichen | 44 |
| 3.5.1 | Bestimmung des Magnitudenzerfallskern | 46 |
| 3.5.2 | Bestimmung der LAGRANGE-Multiplikatoren | 47 |
| 3.5.3 | Phantommessungen | 48 |
| 3.5.4 | <i>In vivo</i> Messungen | 49 |
| 4 | Ergebnisse | 51 |
| 4.1 | T_2 -Kartierung mit einer Multi-Echo-Turbo-Spinechosequenz | 51 |
| 4.1.1 | Erstellung des Lexikons | 51 |
| 4.1.2 | Phantommessungen | 52 |
| 4.1.3 | <i>In vivo</i> Messungen | 56 |
| 4.2 | Einfluss von sphärischen Partikeln auf die R_2^* -Relaxationsrate | 58 |
| 4.2.1 | Simulationen ohne den Einfluss von Diffusion | 58 |
| 4.2.2 | Simulationen mit Einfluss von Diffusion | 59 |
| 4.2.3 | Partikelgrößenverteilungen | 60 |
| 4.2.4 | Phantommessungen | 61 |
| 4.2.5 | Einfluss der T_1 -Relaxationszeit | 67 |
| 4.2.6 | Magnetometermessung | 68 |

| | | |
|-------|---|-----|
| 4.3 | Additivität der Suszeptibilität und Einfluss von Mikrostruktur | 69 |
| 4.3.1 | Vergleich der QSM-Rekonstruktionsmethoden | 69 |
| 4.3.2 | Additivität der Suszeptibilität | 76 |
| 4.4 | Trennung von Suszeptibilitätsquellen verschiedenen Vorzeichens | 78 |
| 4.4.1 | Bestimmung des Magnitudenzerfallskerns D^m | 78 |
| 4.4.2 | Bestimmung der LAGRANGE-Multiplikatoren | 79 |
| 4.4.3 | Phantommessungen | 83 |
| 4.4.4 | <i>In vivo</i> Messungen | 85 |
| 5 | Diskussion | 87 |
| 5.1 | T_2 -Kartierung mit einer Multi-Echo-Turbo-Spinechosequenz | 87 |
| 5.2 | Einfluss von sphärischen Partikeln auf die Relaxationsrate ΔR_2^* | 90 |
| 5.3 | Additivität der Suszeptibilität und Einfluss von Mikrostruktur | 92 |
| 5.4 | Trennung von Suszeptibilitätsquellen verschiedenen Vorzeichens | 95 |
| 6 | Zusammenfassung und Ausblick | 99 |
| | Literaturverzeichnis | 101 |

Abbildungsverzeichnis

| | | |
|------|---|----|
| 2.1 | Suszeptibilitätsbedingte Feldverzerrungen im statischen Grundmagnetfeld . . | 16 |
| 3.1 | Sequenzschema der ME-TSE-Sequenz | 27 |
| 3.2 | Relaxationsphantom zur Validierung der T_2 Messung | 28 |
| 3.3 | Exemplarisches Simulationsvolumen für die Bestimmung von ΔR_2^* | 31 |
| 3.4 | Relaxationsphantom für die Bestimmung von ΔR_2^* | 33 |
| 3.5 | Bestimmung der Partikelgröße | 34 |
| 3.6 | Blockdiagramm QSM-Rekonstruktion aus kombinierten Spulendaten | 41 |
| 3.7 | Blockdiagramm QSM-Rekonstruktion aus Einzelkanaldaten | 42 |
| 3.8 | Addition von Suszeptibilitäten | 44 |
| 3.9 | Trennung von Suszeptibilitäten | 44 |
| 3.10 | Softwarephantom Suszeptibilitätstrennung | 48 |
| 4.1 | Simulierte Echointensitäten der ME-TSE Sequenz | 51 |
| 4.2 | Vergleich der simulierten und gemessenen Echointensitäten | 52 |
| 4.3 | Ergebnisse T_2 -Relaxationsphantom bei 1,5 T | 53 |
| 4.4 | Quantitative Auswertung T_2 -Relaxationsphantom bei 1,5 T | 53 |
| 4.5 | Ergebnisse T_2 -Relaxationsphantom bei 7 T | 54 |
| 4.6 | Quantitative Auswertung T_2 -Relaxationsphantom bei 7 T | 55 |
| 4.7 | Einfluss der T_1 -Relaxationszeit auf die T_2 -Quantifizierung | 55 |
| 4.8 | T_1 Karte des Relaxationsphantoms | 56 |
| 4.9 | Ergebnisse der T_2 -Bestimmung <i>in vivo</i> bei 7 T | 57 |
| 4.10 | Quantitative Auswertung der T_2 -Bestimmung <i>in vivo</i> bei 7 T | 57 |
| 4.11 | Änderung der Relaxationsrate ΔR_2^* ohne Diffusionseffekte | 58 |
| 4.12 | Änderung der Relaxationsrate ΔR_2^* in Abhängigkeit der Partikelgröße | 59 |
| 4.13 | Abhängigkeit der ΔR_2^* Relaxationsrate von der Partikelgröße | 60 |
| 4.14 | Allgemeine Darstellung der Relaxationsrate | 60 |
| 4.15 | Einfluss der Partikelgrößenverteilung auf ΔR_2^* | 61 |
| 4.16 | Diffusionsmessung der Relaxationsphantome | 62 |
| 4.17 | Ergebnisse ΔR_2^* Kalkphantom | 63 |
| 4.18 | Ergebnisse ΔR_2^* Wolframcarbidphantom | 64 |
| 4.19 | Ergebnisse ΔR_2^* Mischungsphantom | 66 |
| 4.20 | Selbstkonsistenztest ΔR_2^* Mischungsphantom | 67 |
| 4.21 | T_1 Zeiten der Relaxationsphantome | 67 |

| | | |
|------|---|----|
| 4.22 | Magnetometermessung Wolframcarbid | 68 |
| 4.23 | QSM Kalkphantom berechnet aus Einzelkanaldaten | 69 |
| 4.24 | QSM Kalkphantom berechnet aus kombinierten Spulendaten | 70 |
| 4.25 | QSM Wolframcarbidphantom berechnet aus Einzelkanaldaten | 71 |
| 4.26 | QSM Wolframcarbidphantom berechnet aus kombinierten Spulendaten | 72 |
| 4.27 | Auswertung der Suszeptibilitätskarten des Kalkphantoms | 74 |
| 4.28 | Auswertung der Suszeptibilitätskarten des Wolframcarbidphantoms | 75 |
| 4.29 | Additivität von Suszeptibilitätseffekten | 76 |
| 4.30 | Additivität von Suszeptibilitätseffekten - Selbstkonsistenzprüfung | 77 |
| 4.31 | Bestimmung des Magnitudenzerfallskerns | 78 |
| 4.32 | Bestimmung der LAGRANGE-Multiplikatoren | 79 |
| 4.33 | Ergebnisse Trennungsalgorithmus mit idealem λ_m | 80 |
| 4.34 | Ergebnisse Trennungsalgorithmus mit zu kleinem λ_m | 81 |
| 4.35 | Ergebnisse Trennungsalgorithmus mit zu großem λ_m | 82 |
| 4.36 | Trennung von Suszeptibilitätsquellen im Mischungsphantom | 83 |
| 4.37 | Trennung von positiven und negativen Suszeptibilitätsquellen <i>in vivo</i> | 85 |
| 4.38 | Anwendung des Trennungsalgorithmus bei Patienten mit multipler Sklerose | 86 |

Tabellenverzeichnis

| | | |
|-----|--|----|
| 3.1 | Spezifikationen T_2 Relaxationsphantom | 29 |
| 3.2 | Spezifikationen ΔR_2^* Relaxationsphantom | 34 |
| 3.3 | Sequenzparameter für die Bestimmung von ΔR_2^* | 35 |
| 4.1 | Trennung von positiven und negativen Suszeptibilitätsquellen | 84 |

1 Einleitung

Die Physik ist die Naturwissenschaft, welche die Eigenschaften der Natur untersucht und diese anhand von quantitativen, allgemein gültigen Modellen zu beschreiben versucht. Mit der theoretischen Modellbildung gehen in der Physik auch immer die verifizierenden Experimente einher, in denen das Messen eine zentrale Rolle spielt. Die BROCKHAUS Enzyklopädie definiert den Vorgang des Messens wie folgt:

***Messen** (Physik und Technik): experimentelles Bestimmen des Messwertes einer physikalischen Größe im Verlauf eines Messvorgangs (Messung), wobei ein quantitativer Vergleich der Messgröße mit einer Einheit oder einem Bezugswert als Bezugsgröße stattfindet.*

Das wichtigste Attribut des Messens ist, dass es sich um einen quantitativen Vorgang handelt, wobei immer der Vergleich mit einer wohldefinierten Einheit erfolgt, die einen festgelegten Wert besitzt. Somit besteht die Möglichkeit des Wiederholens und Vergleichens einer Messung.

Auch der Magnetresonanztomografie liegt ein Messprozess zugrunde, bei dem der zeitliche Verlauf des Betrags und der Phasenlage der induzierten Spannung des Kernresonanzsignals in der Empfangsspule gemessen wird. Aus den gemessenen Spannungsverläufen kann das komplexe Magnetresonanztomogramm berechnet werden. Mit diesen Informationen können vielfältige quantitative Eigenschaften des Messobjektes abgeleitet werden, indem die Magnituden- und Phaseninformationen aus den Bilddaten verarbeitet werden.

Die in dieser Arbeit hieraus abgeleiteten quantitativen Größen sind einerseits die beiden kernresonanzspezifischen Relaxationsraten R_2 , sowie ΔR_2^* als auch die aus den Phaseninformationen gewonnene magnetische Suszeptibilität χ .

Die Relaxationsrate R_2 , beziehungsweise ihr reziproker Wert, die Relaxationszeit T_2 , ist ein quantitatives Maß für den Zerfall der transversalen Magnetisierung. Sie kann klassisch durch eine wiederholte Durchführung einer Spinechosequenz mit unterschiedlichen Echozeiten und einem exponentiellen Fit der Echointensitäten bestimmt werden. Diese Methode ist zeitaufwändig und somit insbesondere für den Einsatz im klinischen Betrieb nicht geeignet. Schnelle T_2 -Kartierungsmethoden, wie beispielsweise die Verwendung einer CARR-PURCELL-MEIBOOM-GILL-Sequenz [MG58], sind auf die Nutzung bei niedrigen Feldstärken begrenzt. Um eine schnelle T_2 -Kartierung auch bei hohen Feldstärken von 7 T *in vivo* zu ermöglichen, wird in dieser Arbeit eine Rekonstruktionsmethode vorgestellt, welche auf einer Multi-Echo-

Turbo-Spinochasequenz mit vermindertem Refokussierungswinkel beruht. Durch die Reduzierung des Refokussierungswinkels kann eine Reduktion der spezifischen Absorptionsrate erreicht werden. Dies hat zur Folge, dass mehrere Schichten parallel akquiriert werden können, was zu einer Verkürzung der Messzeit führt. Gleichzeitig werden durch eine lexikonbasierte Rekonstruktion der T_2 -Karten der Einfluss des Schichtprofils sowie der Effekt von stimulierten und sekundären Echos durch das inhomogene Anregungsfeld B_1 und die veränderten Kippwinkel der Magnetisierung berücksichtigt. Mit dieser Rekonstruktionsmethode kann der quantitative Parameter T_2 auch bei hohen Feldstärken in kurzer Messzeit bestimmt werden, was bei einer Nutzung der nun klinisch verfügbaren 7 T Systeme beispielsweise bei der Erforschung neurodegenerativer Erkrankungen wie Alzheimer oder der multiplen Sklerose wertvolle Informationen liefern kann [HMF⁺09, NSA⁺07]. Quantitative Parameter wie die Relaxationszeit T_2 sind besonders gut für die automatisierte Datenauswertung, insbesondere mit modernen Deep-Learning Algorithmen, geeignet [FDYY18].

Neben der Relaxationszeitkartierung hat sich in der Magnetresonanztomografie in den letzten Jahren eine Methode zur Kartierung der magnetischen Suszeptibilität des Messobjektes etabliert. Diese Methode beruht auf der Messung der Phaseninformationen eines MR-Bildes. Durch Lösung des zugrunde liegenden inversen Problems kann aus der Phaseninformation die Verteilung der magnetischen Suszeptibilität im Messobjekt bestimmt werden [SDLR11]. Die bisher etablierte und verwendete Methode kann nur die gemittelte Suszeptibilität innerhalb eines Volumenelementes (Voxel) bestimmen. Besonders in den Anwendungen in der *in vivo* Suszeptibilitätsbildgebung können durch Substruktur der Voxel auch mehrere Kompartimente mit unterschiedlicher Suszeptibilität auftreten. Dies ist beispielsweise bei Erkrankten mit multipler Sklerose der Fall. Die durch diese Erkrankung hervorgerufenen Veränderungen im Gehirn und Rückenmark zeichnen sich durch den Verlust des Myelins aus, welches die Nervenfasern als schützende Hülle umgibt. Der Verlust des diamagnetischen Myelins führt zu einer Erhöhung der Suszeptibilität des Gewebes in diesem Bereich. In der *post*-akuten Phase kann sich durch Infiltration von eisenhaltigen Makrophagen oder Remyelinisierung die Suszeptibilität weiter verändern [CDB⁺12]. Um beispielsweise diese Prozesse getrennt beobachten zu können, ist eine Trennung der dia- und paramagnetischen Anteile der Gesamtsuszeptibilität von hohem Interesse. Ein Lösungsansatz wurde 2017 vorgeschlagen [LNC⁺17], dessen Grundannahmen bisher allerdings experimentell nicht bestätigt waren. Hierbei wird zusätzlich zur Phaseninformation auch die quantitative Information aus der Relaxationsrate ΔR_2^* in den Rekonstruktionsprozess der magnetischen Suszeptibilität mit aufgenommen. Durch Lösen des hieraus resultierenden Gleichungssystems können Informationen über den dia- und paramagnetischen Anteil der Gesamtsuszeptibilität gewonnen werden.

Die für diese Trennung nötigen physikalischen Voraussetzungen, wie die Linearität der gemessenen Suszeptibilität und der Relaxationsrate ΔR_2^* , werden in dieser Arbeit untersucht. In Simulationen und Phantomexperimenten können erstmals die Additivität der Relaxationsraten sowie der gemessenen Suszeptibilität im sogenannten Static-dephasing-Regime [YH94]

bestätigt werden. Auf dieser Grundlage wird ein iterativer Rekonstruktionsalgorithmus vorgestellt, mit dem die Trennung von dia- und paramagnetischen Anteilen der Gesamtsuszeptibilität möglich ist. Dieser Algorithmus wird im Softwarephantom validiert und die experimentelle Trennung der Suszeptibilitätsquellen in einem MR-Messphantom bestätigt.

Die Anwendung *in vivo* zeigt, dass weitere Untersuchungen des Einflusses der Mikrostruktur des menschlichen Gehirns nötig sind, da die Bedingungen des Static-dephasing-Regimes hier vermutlich verletzt sind. Prognostisch kann diese Methode einen großen Vorteil für die Überwachung neurodegenerativer und neuroinflammatorischer Erkrankungen bieten. Einzelne Prozesse, die parallel im Gewebe ablaufen, können durch die nichtinvasive, quantitative Suszeptibilitätsbildgebung, wie sie hier vorgestellt wird, beobachtet werden.

Die Wissenschaft, sie ist und bleibt,
was einer ab vom andern schreibt.
Doch trotzdem ist, ganz unbestritten,
sie immer weiter fortgeschritten.

Eugen Roth, Roth's Großes Tierleben

2 Physikalische Grundlagen

In diesem Kapitel werden die wichtigsten theoretischen Grundlagen zum Phänomen der Kernspinresonanz und deren Anwendung in der Magnetresonanzbildgebung zusammengefasst. Die nachfolgenden Ausführungen folgen [HBTv99, WKM14, Bac18, Gra07]. Eine tiefergehende Behandlung findet sich in [Abr11].

2.1 Historischer Überblick

Die Wurzeln der modernen Magnetresonanztomografie reichen zurück bis ins beginnende 20. Jahrhundert. Im Jahre 1902 erhielten die niederländischen Wissenschaftler Hendrik A. LORNETZ und Pieter ZEEMANN den Nobelpreis für Physik für ihre Arbeit zur Aufspaltung von Spektrallinien im Magnetfeld. Ungeachtet der Wirren der beiden Weltkriege machte die Forschung auf dem Gebiet der Kernresonanz in den kommenden Jahrzehnten große Fortschritte. Die beiden in die USA emigrierten Physiker Otto STERN und Isidor Isaac RABI erhielten in den Jahren 1943 und 1944 die Nobelpreise für Physik für die Entdeckung des magnetischen Moments des Protons durch STERN und für „Die Resonanzmethode zur Aufzeichnung der magnetischen Eigenschaften von Atomkernen“ durch RABI.

Nachdem sich Mitte des 20. Jahrhunderts die Weltgemeinschaft nach turbulenten Zeiten¹ wieder zur Vernunft besonnen hatte, ebneten Felix BLOCH und Edward Mills PURCELL den Weg zur Magnetresonanzspektroskopie, wofür sie gemeinsam 1952 mit dem Nobelpreis für Physik ausgezeichnet wurden.

Maßgebend für die Entwicklung der bildgebenden Magnetresonanztomografie in den 1970er Jahren waren die Arbeiten von Raymon DAMADIAN, Allan M. HOUSFIELD, Paul C. LAUTERBUR und Sir Peter MANSFIELD, die das Konzept der Gradientenfelder zur dreidimensionalen Ortsauflösung einführten. Für ihre Beiträge auf dem Gebiet der „Bildgebung durch Magnetresonanz“ erhielten LAUTERBUR und MANSFIELD im Jahr 2003 den Nobelpreis für Physiologie oder Medizin.

¹Für die Entdeckung der Kernspaltung erhielt Otto HAHN 1945 den Nobelpreis. Hier hat sich gezeigt, wie nahe Fluch und Segen physikalischer Entdeckungen beieinander liegen können.

2.2 Kernspinresonanz

2.2.1 Spin und magnetisches Moment

Alle Atome, aus denen die bekannte Materie aufgebaut ist, bestehen aus einer Elektronenhülle und einem kompakten Atomkern, welcher sich aus verschiedenen Nukleonen zusammensetzt. Die Anzahl und Verteilung der Kernbausteine, welche das Proton und das Neutron sind, bestimmen die physikalischen Eigenschaften wie Masse und Ladung eines freien Atoms.

Proton und Neutron sind beides fermionische Teilchen, die der FERMI-DIRAC-Statistik genügen. Gemäß dem Spin-Statistik-Theorem besitzen diese Materiebausteine einen halbzahligen Spin \vec{s} , also $\frac{1}{2}\hbar$, $\frac{3}{2}\hbar$, etc.

Der Gesamtdrehimpuls \vec{J} eines Atomkerns, auch Kernspin genannt, setzt sich aus den Spins \vec{s}_j und den Bahndrehimpulsen \vec{l}_j aller N Kernbestandteile zusammen. Es ist zu beachten, dass es sich hierbei um die Summe von vektoriellen Größen handelt:

$$\vec{J} = \sum_{j=1}^N \vec{l}_j + \vec{s}_j. \quad (2.1)$$

Das aus dem Kernspin resultierende magnetische Moment $\vec{\mu}$ lässt sich mithilfe des kernabhängigen gyromagnetischen Verhältnisses γ bestimmen, welches für den Wasserstoffkern $\gamma = 2,675 \cdot 10^8 \text{ rad s}^{-1} \text{ T}^{-1}$ beträgt.² Oft wird der Kernspin auch in Einheiten des reduzierten PLANCK'schen Wirkungsquantums angegeben und dann mit \vec{I} bezeichnet:

$$\vec{\mu} = \gamma \vec{J} = \gamma \hbar \vec{I}. \quad (2.2)$$

Wird der Kernspin als eine quantenmechanische Größe betrachtet, so kann er als Operator der Form $\hat{\vec{I}} = (\hat{I}_x, \hat{I}_y, \hat{I}_z)$ geschrieben werden. Für $\hat{\vec{I}}$ gelten die Kommutatorregeln, wobei der Kommutator als $[\hat{A}, \hat{B}] = \hat{A}\hat{B} - \hat{B}\hat{A}$ definiert ist. Hierbei ist ϵ_{ijk} das LEVI-CIVITA-Symbol und $i, j, k \in \{x, y, z\}$:

$$[\hat{I}^2, \hat{I}_i] = 0 \quad (2.3)$$

$$[\hat{I}_i, \hat{I}_j] = i\hbar \epsilon_{ijk} \hat{I}_k. \quad (2.4)$$

Als Konsequenz aus Gleichung 2.3 besitzen die Operatoren $\hat{\vec{I}}$ und \hat{I}_z einen vollständigen Satz gemeinsamer Eigenfunktionen, die Kugelflächenfunktionen. Die zugehörigen Eigenwerte werden durch die Quantenzahlen I und m repräsentiert, welche die Werte $I = 0, \frac{1}{2}, 1, \dots$ und $m = -I, \dots, I$ annehmen können [HW04]:

$$\hat{I}^2 |I, m\rangle = I(I+1)\hbar^2 |I, m\rangle \quad (2.5)$$

²Auf dem Gebiet der Kernspinresonanz wird oft auch die Größe $\frac{\gamma}{2\pi}$ angegeben, welche den Wert $42,576 \text{ MHz T}^{-1}$ besitzt.

$$\hat{I}_z |I, m\rangle = m\hbar |I, m\rangle. \quad (2.6)$$

Die Energieeigenwerte sind somit $(2I + 1)$ -fach entartet.

2.2.2 Einfluss eines äußeren magnetischen Feldes

Die energetische Entartung der Eigenzustände eines Atomkerns kann durch die Wechselwirkung des magnetischen Moments $\vec{\mu}$ mit einem externen Magnetfeld \vec{B} aufgehoben werden.³ Dies ist auch als Kern-ZEEMANN-Effekt bekannt. Die Wechselwirkung wird durch den HAMILTON-Operator $\hat{\mathcal{H}}$ beschrieben, wobei ein zeitlich konstantes Magnetfeld \vec{B} vorausgesetzt wird:

$$\hat{\mathcal{H}} = -\hat{\vec{\mu}} \cdot \vec{B} = -\gamma \hat{\vec{I}} \cdot \vec{B}. \quad (2.7)$$

Im Falle eines Magnetfeldes, welches o.B.d.A. in z-Richtung orientiert sei ($\vec{B} = (0, 0, B_0)$), vereinfacht sich $\hat{\mathcal{H}}$ aus Gleichung 2.7 zu:

$$\hat{\mathcal{H}}_z = -\gamma \hat{I}_z B_0. \quad (2.8)$$

Da der HAMILTON-Operator $\hat{\mathcal{H}}$ linear im Spinoperator \hat{I} ist, sind die Eigenfunktionen, welche durch die Gleichungen 2.5 und 2.6 gegeben sind, auch Eigenfunktionen von $\hat{\mathcal{H}}$.

Dies erlaubt es, die zeitunabhängige Schrödingergleichung für statische Magnetfelder aufzustellen:

$$\hat{H} |I, m\rangle = -\gamma \hat{I}_z B_0 |I, m\rangle = -\gamma \hbar m B_0 |I, m\rangle. \quad (2.9)$$

Hieraus ergeben sich die Energieeigenwerte E_m des Systems durch das Lösen der Schrödingergleichung:

$$E_m = \langle I, m | \hat{\mathcal{H}}_z | I, m \rangle = -\gamma B_0 \langle I, m | \hat{I}_z | I, m \rangle = -m\gamma \hbar B_0. \quad (2.10)$$

Das Vorhandensein eines äußeren Magnetfeldes hat somit zur Folge, dass die vorliegende $(2I + 1)$ -fache Entartung bezüglich m aufgehoben wird. Die Energiedifferenz ΔE zweier benachbarter Energieniveaus beträgt allgemein:

$$\Delta E = E_m - E_{m-1} = \gamma \hbar B_0 = \hbar \omega_0. \quad (2.11)$$

Im Fall des Wasserstoffatoms, bei dem die beiden Energieeigenzustände $|\alpha\rangle = |I, m\rangle = |\frac{1}{2}, -\frac{1}{2}\rangle$ und $|\beta\rangle = |\frac{1}{2}, +\frac{1}{2}\rangle$ existieren, ergibt sich eine Energiedifferenz der beiden möglichen Eigenzustände von:

³Auf dem Gebiet der Kernspinresonanz wird die magnetische Flussdichte \vec{B} meist fälschlicherweise mit dem Begriff magnetischen Feldstärke bezeichnet.

$$\Delta E = E_{-\frac{1}{2}} - E_{+\frac{1}{2}} = \gamma \hbar B_0 = \hbar \omega_0. \quad (2.12)$$

wobei ω_0 als LARMOR-Frequenz bezeichnet wird:

$$\omega_0 = \gamma B_0. \quad (2.13)$$

Die LARMOR-Frequenz ist die Resonanzfrequenz des Systems, mit der sich Übergänge zwischen beiden Energieniveaus induzieren lassen.

2.2.3 Makroskopische Magnetisierung

In der Magnetresonanzspektroskopie (NMR) wird nicht das magnetische Moment einzelner Atomkerne untersucht, sondern das resultierende magnetische Moment aus einem Ensemble vieler Atomkerne. In realistischen Versuchsanordnungen der Protonen-NMR liegt die Zahl der Atome je Probenvolumen in der Größenordnung von etwa $N \approx 10^{23}$.

Die makroskopische Magnetisierung \vec{M} wird als Summe aller magnetischen Momente im Probenvolumen V definiert:

$$\vec{M} = \frac{1}{V} \sum_{i=1}^N \langle \hat{\vec{\mu}}_i \rangle = \frac{1}{V} \sum_{i=1}^N \gamma \langle \hat{\vec{I}}_i \rangle. \quad (2.14)$$

Im externen Magnetfeld sind nur die $2I + 1$ verschiedenen Orientierungen der magnetischen Momente bezüglich des externen Magnetfeldes erlaubt. Im Fall des Wasserstoffatoms sind dies die beiden Zustände parallel und antiparallel zum äußeren Magnetfeld. Aufgrund der unterschiedlichen Besetzungswahrscheinlichkeiten p_m der beiden Energieniveaus des Wasserstoffatoms ergibt sich eine nicht verschwindende makroskopische Magnetisierung.

Korrekterweise genügt das fermionische Spinensemble im Gleichgewichtszustand der FERMI-DIRAC-Statistik. Für hohe Temperaturen T oberhalb der FERMI-Temperatur, geht die Wahrscheinlichkeitsverteilung in eine BOLTZMANN-Verteilung über:

$$p_m = \frac{\exp(-E_m/k_B T)}{Z}, \quad (2.15)$$

mit der BOLTZMANN-Konstante k_B , der Temperatur T und der Zustandssumme Z , welche gegeben ist durch:

$$Z = \sum_{m=-I}^I \exp(-E_m/k_B T). \quad (2.16)$$

Bei Temperaturen weit oberhalb der FERMI-Temperatur des Systems ($\gamma \hbar m B_0 \ll k_B T$) kann die Exponentialfunktion in einer TAYLOR-Reihe entwickelt werden:

$$\vec{M} = \frac{N}{V} \sum_m p_m \langle m | \mu_z | m \rangle = \frac{N}{V(2I+1)} \sum_m \gamma \hbar m \left(1 - \frac{\gamma \hbar m B_0}{k_B T} \right). \quad (2.17)$$

Bei Vernachlässigung der Terme höherer Ordnung ergibt sich für N Spins im Volumen V die Magnetisierung:

$$\vec{M} \approx \frac{N \hbar^2 \gamma^2 I(I+1)}{3k_B T} \vec{B}_0 \propto \vec{B}_0 / T. \quad (2.18)$$

Bei Körpertemperatur ($T \approx 310$ K) und einer magnetischen Flussdichte von $B_0 = 1,5$ T ergibt sich ein relativer Überschuss des energetisch günstigeren, tiefer liegenden Energieniveaus von:

$$\frac{p_{-1/2} - p_{1/2}}{p_{-1/2}} = \tanh\left(\frac{\gamma \hbar B_0}{2k_B T}\right) \approx 4,94 \cdot 10^{-6}. \quad (2.19)$$

Trotz dieses kleinen Besetzungsüberschusses kann sich aufgrund der hohen Dichte der Wasserstoffkerne eine makroskopische Magnetisierung \vec{M} aufbauen, die sich als Summe der Erwartungswerte der magnetischen Momente im Volumen V schreiben lässt:

$$\vec{M} = \frac{1}{V} \sum_{i=1}^N \langle \vec{\mu}_i \rangle. \quad (2.20)$$

2.3 Anregungs- und Relaxationsprozesse

2.3.1 Bewegungsgleichung der Magnetisierung

Mithilfe der VON-NEUMANN-Gleichung lässt sich in der Quantenmechanik die zeitliche Entwicklung des Erwartungswertes der makroskopischen Magnetisierung beschreiben:

$$\frac{d\langle \hat{\vec{\mu}} \rangle}{dt} = \langle -\frac{i}{\hbar} [\hat{\vec{\mu}}, \hat{\mathcal{H}}] \rangle. \quad (2.21)$$

Hieraus ergibt sich für die zeitliche Entwicklung der Magnetisierung folgender Ausdruck:

$$\frac{d\vec{M}}{dt} = \gamma \vec{M} \times \vec{B}. \quad (2.22)$$

Ist die Magnetisierung im nicht angeregten Zustand $\vec{M} = (0, 0, M_0)$ parallel zur Richtung des Magnetfeldes $\vec{B} = (0, 0, B_0)$, so ist der Zustand zeitlich konstant mit verschwindender zeitlicher Ableitung.

2.3.2 Anregung der Magnetisierung

Die Anregung der Magnetisierung aus ihrem Gleichgewichtszustand parallel zum statischen Magnetfeld heraus lässt sich durch ein zeitlich veränderliches elektromagnetisches Hochfrequenzfeld (HF-Feld) der Frequenz ω_{HF} erreichen. In guter Näherung lassen sich bei der Beschreibung der Hochfrequenzanregung die Relaxationsprozesse (siehe Kapitel 2.3.3) vernachlässigen, da die Zeitdauer der HF-Anregung für Protonen kurz im Vergleich zu den Relaxationszeiten ist.

Entspricht die Frequenz des HF-Feldes der LARMOR-Frequenz ω_0 des Spinsystems (resonante Anregung), so können Übergänge zwischen den einzelnen Energieniveaus angeregt und somit das thermodynamische Gleichgewicht gestört werden.

Die Anregung kann als Überlagerung des statischen Grundmagnetfeldes \vec{B} mit dem zeitlich veränderlichen HF-Feld $\vec{B}_1(t)$ beschrieben werden:

$$\vec{B}_1(t) = \begin{pmatrix} B_{1,x}(t) \\ B_{1,y}(t) \\ 0 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} B_1 \cdot \cos(\omega_{\text{HF}}t) \\ B_1 \cdot \sin(\omega_{\text{HF}}t) \\ 0 \end{pmatrix}. \quad (2.23)$$

Nach Einführung eines effektiven Magnetfeldes $\vec{B}_{\text{eff}} = \vec{B}_0 + \vec{B}_1$ ergibt sich die neue Bewegungsgleichung zu:

$$\frac{d\vec{M}}{dt} = \gamma \vec{M} \times (B_1 \cos(\omega_{\text{HF}}t), B_1 \sin(\omega_{\text{HF}}t), B_0)^\top. \quad (2.24)$$

Zu deren Vereinfachung wird ein Koordinatenwechsel in ein rotierendes Koordinatensystem vollzogen, welches gleichsam mit $\vec{B}_1(t)$ mit der Frequenz ω_0 rotiert. Die Koordinaten im rotierenden System sind nun (x', y', z') . Als Konsequenz hieraus zeigt nun $\vec{B}_1(t)$ in x' -Richtung und ist im rotierenden System statisch.

Das effektive Magnetfeld im rotierenden Koordinatensystem lässt sich schreiben als:

$$\vec{B}_{\text{eff, rot}}(t) = \begin{pmatrix} B_1 \\ 0 \\ B_0 - \frac{\omega_0}{\gamma} \end{pmatrix}. \quad (2.25)$$

Ist die Resonanzbedingung $\omega_{\text{HF}} = \omega_0 = \gamma B_0$ erfüllt, so verschwindet die z -Komponente des effektiven Magnetfeldes im rotierenden Koordinatensystem. Die Bewegungsgleichung 2.24 hat somit folgende Lösung:

$$\vec{M}(t) = M_0 \left(0, \sin\left(\frac{B_1}{\gamma}t\right), \cos\left(\frac{B_1}{\gamma}t\right) \right)^\top. \quad (2.26)$$

Das Einstrahlen eines HF-Feldes der Amplitude $\vec{B}_1(t)$ für die Zeitdauer t_p resultiert in einer Auslenkung der Magnetisierung um den Winkel α relativ zur Orientierung der durch die Gleichgewichtsmagnetisierung ausgezeichneten z -Achse:

$$\alpha = \int_0^{t_p} \gamma B_1(t) dt = \int_0^{t_p} \omega_1(t) dt. \quad (2.27)$$

2.3.3 Blochgleichungen und Relaxationseffekte in homogenen Magnetfeldern

Die zuvor beschriebenen Bewegungsgleichungen in Kapitel 2.3.1 beinhalten keine Wechselwirkungen der Spins untereinander und mit ihrer Umgebung. Diese Wechselwirkungen füh-

ren dazu, dass die Magnetisierung wieder in ihren Gleichgewichtszustand zurückstrebt und hierbei weiterhin eine Präzessionsbewegung ausführt.

Mathematisch wurden diese Prozesse, welche auch Relaxation genannt werden, im Jahr 1946 von Felix BLOCH durch phänomenologische Gleichungen beschrieben [Blo53]. Ihm zu Ehren werden die folgenden Gleichungen auch BLOCH-Gleichungen genannt:

$$\frac{dM_{x'}(t)}{dt} = \gamma(\vec{M} \times \vec{B})'_x - \frac{M_{x'}(t)}{T_2}, \quad (2.28)$$

$$\frac{dM_{y'}(t)}{dt} = \gamma(\vec{M} \times \vec{B})'_y - \frac{M_{y'}(t)}{T_2}, \quad (2.29)$$

$$\frac{dM_{z'}(t)}{dt} = \gamma(\vec{M} \times \vec{B})'_z + \frac{M_0 - M_{z'}(t)}{T_1}. \quad (2.30)$$

Die BLOCH-Gleichungen stellen den Zusammenhang zwischen der Magnetisierung im rotierenden Koordinatensystem und den charakteristischen Relaxationszeiten T_1 und T_2 her.

Longitudinale Relaxation

In Abschnitt 2.3.3 repräsentiert T_1 die Zeitkonstante der longitudinalen Relaxation, bei der durch Wechselwirkungen der Spins mit deren Umgebung das System in seinen Gleichgewichtszustand zurückstrebt. Hierbei wird Energie an die Umgebung abgegeben und die Besetzungszahl des energetisch günstigeren Niveaus nimmt zu⁴. Unter der Annahme eines homogenen Magnetfeldes in z -Richtung ergibt sich folgende Lösung für die Zeitentwicklung der longitudinalen Komponente der Magnetisierung:

$$M_z(t) = M_0 \left(1 - \exp\left(\frac{-t}{T_1}\right) \right) + M_z(t_0) \exp\left(\frac{-t}{T_1}\right). \quad (2.31)$$

Transversale Relaxation

Die T_2 -Relaxation wird auch transversale Relaxation oder Spin-Spin-Relaxation genannt. Hierbei wechselwirken die Spins untereinander und die transversale Komponente der Magnetisierung geht verloren. Das Verhältnis der Besetzungszahlen der Zustände des Systems bleibt hierbei unverändert:

$$M_{xy}(t) = M_{xy}(0) \exp\left(\frac{-t}{T_2}\right). \quad (2.32)$$

2.4 Magnetresonanz-Bildgebung

Damit der Effekt der Kernspinresonanz auch zur Erzeugung von Bildern des Probevolumens eingesetzt werden kann, ist es nötig eine Information über den räumlichen Ursprung des

⁴Aus historischen Gründen wird T_1 auch die Konstante der Spin-Gitter-Relaxation genannt. Das rührt daher, dass in den Anfängen der Kernspinspektroskopie die Eigenschaften von Kristallgittern untersucht wurden.

MR-Signals zu erhalten. Die Grundlagen hierzu legte Paul LAUTERBUR mit seiner 1973 veröffentlichten Arbeit zur Ortskodierung mittels räumlich veränderlicher Magnetfelder [Lau73]. Eine weiterführende Darstellung der Magnetresonanzbildgebung findet sich in [HBTv99].

2.4.1 Gradientenfelder

Zur MR-Bildgebung verwendet man in der Praxis ortsabhängige Felder, sogenannte Gradientenfelder, die dem homogenen, statischen Magnetfeld B_0 überlagert werden. Diese Gradientenfelder \vec{G} haben die Eigenschaft, dass ihre Feldstärke linear von der jeweiligen Ortskoordinate abhängt:

$$\vec{G} = \left(\frac{\partial B_z}{\partial x}, \frac{\partial B_z}{\partial y}, \frac{\partial B_z}{\partial z} \right). \quad (2.33)$$

Durch Anlegen eines Gradientenfeldes in beliebiger Richtung kann die Position eines Spinpaketes prinzipiell über dessen Resonanzfrequenz bestimmt werden:

$$\omega_L(\vec{x}, t) = \gamma B_z(\vec{x}, t) = \gamma \left(B_0 + \vec{x} \cdot \vec{G}(t) \right). \quad (2.34)$$

2.4.2 Schichtselektion

Bei der Schichtselektion wird ausgenutzt, dass nur Kerne, die zuvor von einem HF-Puls angeregt wurden, auch ein MR-Signal liefern. Hierfür werden Gradientenfelder benutzt, die dazu führen, dass die LARMOR-Frequenz ebenfalls zu einer ortsabhängigen Größe wird. In Gleichung 2.35 ist dies beispielhaft für ein Gradientenfeld in z-Richtung angegeben:

$$\omega_L(z) = \gamma(B_0 + G_z z). \quad (2.35)$$

Die anzuregende Schicht innerhalb des Probenvolumens kann nun durch einen HF-Puls geeigneter Frequenz angeregt werden, wobei Anregungsfrequenz und LARMOR-Frequenz übereinstimmen müssen. Durch die endliche Steilheit der Gradienten und durch die endliche Länge des HF-Pulses (und damit beschränkt kleiner Bandbreite $\Delta\omega_{\text{HF}}$) wird immer eine Schicht endlicher Dicke Δz angeregt:

$$\Delta z = \frac{\Delta\omega_{\text{HF}}}{G_z \gamma}. \quad (2.36)$$

Durch Variation der Bandbreite und der Hüllkurve des HF-Pulses kann die Dicke und das Profil der angeregten Schicht beeinflusst werden.

2.4.3 k -Raum

Unter der Annahme von stationären Spins, akkumuliert sich nach der Zeit t nach Anlegen des Gradientenfeldes eine zusätzliche Phase Φ :

$$\Phi(\vec{x}(t), t) = -\gamma \int_0^t \omega_L(\vec{x}, t') dt' = \Phi_0(t) - \gamma \int_0^t \vec{x} \cdot \vec{G}(t') dt' = \Phi_0(t) - \vec{x} \cdot \vec{k}(t). \quad (2.37)$$

Hierbei ist $\vec{k}(t)$ der sogenannte Wellenzahlvektor:

$$\vec{k}(t) = \gamma \int_0^t \vec{G}(t') dt'. \quad (2.38)$$

Das gemessene Signal $S(t)$ ist proportional zur Überlagerung aller transversalen Magnetisierungsvektoren. Nach Integration über das Probenvolumen und Vernachlässigung der T_2 -Relaxation ergibt sich:

$$S(\vec{k}(t), t) \propto \int_V M_{xy}(\vec{x}, t_0) e^{-i\vec{x} \cdot \vec{k}(t)} d\vec{x}. \quad (2.39)$$

Aus Gleichung 2.39 ergibt sich, dass das gemessene Signal die FOURIER-Transformierte der räumlichen Verteilung der Magnetisierung ist. Durch inverse FOURIER-Transformation kann die Verteilung der Magnetisierung $\vec{M}_{xy}(\vec{x})$ bestimmt werden:

$$\vec{M}_{xy}(\vec{x}, t_0) \propto \int S(\vec{k}, t) e^{i\vec{x} \cdot \vec{k}(t)} d\vec{k}. \quad (2.40)$$

Mithilfe der Gradientenspulen kann (in den Grenzen des technisch Möglichen) jedes beliebige \vec{k} realisiert werden, wodurch eine Abtastung des sogenannten k -Raumes an jeder Stelle erfolgen kann. Mit der gezielten Ansteuerung bestimmter Punkte im k -Raum wird dann das Hologramm erzeugt, welches durch FOURIER-Transformation in das reale Bild überführt werden kann.

2.4.4 Diskrete k -Raum Abtastung

Durch die Wahl der Gradienten zur Bildauslese ist jeder Punkt im k -Raum durch ein eindeutiges \vec{k} festgelegt, das nur von der Gradientenvorgeschichte abhängt. In der Realität kann das MR-Signal aber nur in N diskreten Zeitschritten der Länge Δt digitalisiert und abgetastet werden. Die diskrete Abtastung des k -Raumes kann mathematisch als eine Multiplikation des kontinuierlichen MR-Signals mit einem diskreten DIRAC-Kamm $A(k)$ der Form

$$A(k) = \Delta k \sum_{n=-N/2}^{N/2} \delta(k - n\Delta k) \quad (2.41)$$

dargestellt werden. Dies führt zu einer diskreten k -Raum Trajektorie, bei der das MR-Signal in Schritten von $\Delta k = \gamma G \Delta t$ abgetastet wird, wobei G die Gradientenamplitude darstellt. Damit ergibt sich typischerweise ein vollständig abgetasteter k -Raum $S(k_x, k_y)$, der zu diskreten Zeiten akquiriert wird.

Seien nun x_{\min} und x_{\max} die Grenzen des Gesichtsfeldes (engl. Field of View, FoV), so ergibt sich das NYQUIST-Theorem zu [Sha49]:

$$x_{\min} = -\frac{\pi}{\Delta k} \leq x \leq \frac{\pi}{\Delta k} = x_{\max}. \quad (2.42)$$

Es besagt, dass die Digitalisierungsrate mindestens doppelt so hoch sein muss wie die größte Frequenz im empfangenen Signal. Ansonsten kann keine eindeutige Rekonstruktion aus den k -Raum-Daten erfolgen und es kommt zu Bildartefakten.

Die räumliche Auflösung Δx eines Bildes wird durch das FoV und die Anzahl n der aufgenommenen Punkte im k -Raum bestimmt, wobei k_{\max} die Breite des k -Raumes angibt:

$$\Delta x = \frac{FoV}{N} = \frac{2\pi}{n\Delta k} = \frac{\pi}{k_{\max}}. \quad (2.43)$$

Aus Gleichung 2.43 folgt, dass feine Bildstrukturen am Rande des k -Raumes kodiert sind (hohe Ortsfrequenzen) und die Helligkeit durch das k -Raum Zentrum (niedrige Ortsfrequenzen) maßgeblich beeinflusst werden.

2.5 Materie in Magnetfeldern

2.5.1 Magnetische Suszeptibilität

Die Magnetische Suszeptibilität μ ist eine für jedes Material charakteristische Größe, die deren Verhalten in magnetischen Feldern beschreibt. Genauer ist sie die Proportionalitätskonstante zwischen der magnetischen Feldstärke H und der magnetischen Flussdichte B .

$$\vec{B} = \mu \vec{H} \quad (2.44)$$

In isotropen Materialien ist die magnetische Permeabilität eine skalare Größe und lässt sich als Produkt aus der Vakuumpermeabilität μ_0 und der Permeabilitätszahl μ_r in der Form $\mu = \mu_r \mu_0$ darstellen.⁵

Lineare Materialien, bei denen die Magnetisierung proportional zur magnetischen Feldstärke ist, können durch die magnetische Suszeptibilität χ beschrieben werden:

$$\vec{H} = \vec{B}/\mu_0 - \vec{M} \quad (2.45)$$

$$\vec{M} = \chi \vec{H}. \quad (2.46)$$

Aus der magnetischen Permeabilität folgt die Definition der magnetischen Suszeptibilität:

⁵Die Definition der Permeabilität des Vakuums wurde zum Weltmetrologietag am 20. Mai 2019 geändert. Zuvor war μ als Naturkonstante mit dem Wert $\mu = 4\pi \times 10^{-7} \text{NA}^{-1}$ definiert. Seit der Neudefinition des SI-Einheitensystems ist μ eine Messgröße mit dem aktuell gültigen Wert von $\mu = (1,256\,637\,062\,12 \pm 0,000\,000\,000\,19) \text{NA}^{-1}$.

$$\chi = \frac{\mu}{\mu_0} - 1 \quad \text{oder} \quad \mu = (1 + \chi)\mu_0. \quad (2.47)$$

Hiermit lässt sich die Beziehung zwischen der magnetischen Flussdichte \vec{B} und der Magnetisierung \vec{M} beschreiben als:

$$\vec{B} = \frac{1 + \chi}{\chi} \mu_0 \vec{M}. \quad (2.48)$$

Materialien lassen sich über ihre magnetische Permeabilität in die Klassen der Paramagnete, Diamagnete und Ferromagnete einteilen, wobei jeweils $\mu_r < 1$, $\mu_r > 1$ bzw. $\mu_r \gg 1$ gilt. Bei diamagnetischen Stoffen ist somit die Suszeptibilität negativ und die Magnetisierung entgegengesetzt zur Richtung der magnetischen Feldstärke orientiert.⁶

Im Allgemeinen kann die magnetische Suszeptibilität aber auch als Tensor beschrieben werden und besitzt somit eine Richtungsabhängigkeit.

In der Magnetresonanztomografie sind vor allem die Effekte durch vorhandene Suszeptibilitätsunterschiede auf die Phase des gemessenen Signals von Bedeutung. Eine Änderung der magnetischen Suszeptibilität um $\Delta\chi$ führt bei einem Gradientenecho-Experiment bei der Echozeit T_E zum Phasenunterschied

$$\Delta\Phi = -\gamma\Delta\chi B_0 T_E. \quad (2.49)$$

2.5.2 Einheitsdipol und sphärische Objekte im Magnetfeld

Im Folgenden soll ein sphärisches Objekt mit Radius a , Suszeptibilität χ in einem homogenen Magnetfeld \vec{B}_0 betrachtet werden. Sei nun wie in Abschnitt 2.2.2 das Magnetfeld o.B.d.A. in z-Richtung orientiert und \vec{r} der Ortsvektor, dann lässt sich das lokale Feld \vec{B}_{out} außerhalb und \vec{B}_{in} innerhalb der Kugel mit Radius a als Superposition eines konstanten Feldes und eines Dipolfeldes ausdrücken:

$$\vec{B}_{\text{out}}(\vec{r}) = B_0 \hat{z} + \frac{\mu_0}{4\pi} \frac{3(\vec{\mu} \cdot \hat{r})\hat{r} - \vec{\mu}}{r^3} \quad (2.50)$$

$$\vec{B}_{\text{in}}(\vec{r}) = B_{\text{in}} \hat{z} = \frac{1 + \chi}{\chi} \mu_0 M(\chi) \hat{z} \quad (2.51)$$

mit dem magnetischen Dipolmoment

$$\vec{\mu} = \frac{4\pi}{3} a^3(\chi) \hat{z}. \quad (2.52)$$

⁶Die magnetische Suszeptibilität ist in ihrer allgemein gebräuchlichen Form, der Volumensuszeptibilität χ_V , einheitlos. Besonders bei älterer Literatur ist hierbei jedoch große Vorsicht geboten, da neben den SI-Einheiten häufig auch das cgs-Einheitensystem genutzt wird. Auch zeitgenössische Literatur (besonders aus Ländern, die vehement das metrische Einheitensystem ablehnen) enthält oft Werte in cgs-Einheiten. Der Umrechnungsfaktor beträgt 4π . Somit gilt: $\chi_{V,\text{SI}} = 4\pi\chi_{V,\text{cgs}}$

Damit die Normalkomponente von \vec{B} und die Tangentialkomponente von \vec{H} stetig bleiben,

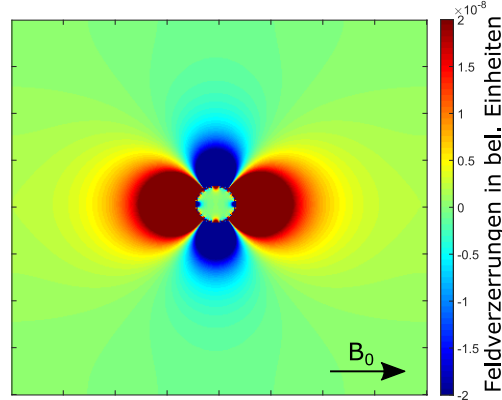


Abbildung 2.1: Feldverzerrungen im statischen Grundmagnetfeld durch Einbringen eines sphärischen Objektes in ein homogenes Magnetfeld.

wie es die MAXWELL-Gleichungen beim Übergang zwischen verschiedenen Materialien fordern, muss die Magnetisierung innerhalb der Sphäre konstant sein:

$$\vec{M}(\chi) = \frac{3\chi}{3 + \chi} \vec{B}_0 / \mu_0. \quad (2.53)$$

Durch den Übergang in Kugelkoordinaten mit dem Polarwinkel Θ lässt sich folglich die Änderung der magnetischen Flussdichte in z-Richtung darstellen als:

$$\vec{B}_{z,\text{out}}(\vec{r}) = \frac{\chi}{3 + \chi} \left(\frac{a}{r}\right)^3 (3 \cos \Theta \hat{r} - \hat{z}) \quad (2.54)$$

$$\vec{B}_{z,\text{in}}(\vec{r}) = \frac{2\chi}{3 + \chi} B_0. \quad (2.55)$$

2.5.3 Relaxationsprozesse in inhomogenen Magnetfeldern

Der Effekt der transversalen Relaxation ist auch ein Maß für die Homogenität des lokalen Magnetfeldes innerhalb eines Probevolumens. Durch mikroskopische Objekte, die sich innerhalb des untersuchten Volumens befinden, kommt es durch Suszeptibilitätsunterschiede zwischen den Objekten und deren Umgebung zu lokalen Feldinhomogenitäten, die einen Einfluss auf die T_2 - sowie T_2^* -Relaxationszeit haben. Ebenfalls haben Diffusionseffekte einen Einfluss auf die Relaxationszeiten, da die Spinpakete ein mittleres Magnetfeld erfahren und durch diesen Mittelungsprozess die Dephasierung verlangsamt wird.

Relaxations- und Diffusionseffekte sind in der BLOCH-TORREY-Gleichung zusammengefasst [Tor56]. Hierbei beschreibt D den Diffusionskoeffizienten, $T_{2,0}$ ist die intrinsische transversale Relaxationszeit und mit $T_{2,\text{ext}}$ werden alle sonstigen externen Relaxationseffekte zusammengefasst, die nicht durch die Mikrostruktur der zu beschreibenden Probe verursacht werden:

$$\frac{\partial}{\partial t} m(r, t) = [D\Delta - i\omega(r) - \frac{1}{T_{2,0}} + \frac{1}{T_{2,\text{ext}}}]m(r, t). \quad (2.56)$$

Im Allgemeinen zeigen solche Systeme kein rein exponentielles Verhalten mehr in ihrer Signalabnahme. Um auch im Fall von inhomogenen Magnetfeldern eine stabile Beschreibung des zu messenden Signalverhaltens zu erreichen, wird zur Vereinfachung ein monoexponentieller Zerfall angenommen, welcher sich durch den sogenannten Mean Relaxation Approach (MRA) beschreiben lässt [BZZ⁺18, BNB⁺99].

In einem Gradientenecho-Experiment lässt sich gemäß dem MRA die Relaxationsrate $R_{2,\text{tot}}^*$ messen, wobei der Beitrag ΔR_2^* durch die Mikrostruktur der Probe zustande kommt:

$$R_{2,\text{tot}}^* = \frac{1}{T_{2,0}} + \frac{1}{T_{2,\text{ext}}} + \Delta R_2^* = \frac{1}{T_{2,0}} + \frac{1}{T_{2,\text{ext}}} + [\int_0^\infty M_{\text{GE}(t)} dt]^{-1}. \quad (2.57)$$

In einem Spinecho-Experiment wird die lokale Magnetisierung nach der Zeit $T_E/2$ invertiert. In Abhängigkeit der Stärke der vorhandenen Diffusionsbewegung kann hierdurch ein Teil der Magnetisierung rephasiert werden, wodurch sich im Vergleich zum Gradientenecho die Relaxationsrate $R_{2,\text{tot}}$ verringert. Auch hier bezeichnet $T_{2,\text{ext}}$ die Relaxation durch sonstige Feldeffekte in der Probe:

$$R_{2,\text{tot}} = \frac{1}{T_{2,0}} + \frac{1}{T_{2,\text{ext}}} + \Delta R_2 = \frac{1}{T_{2,0}} + \frac{1}{T_{2,\text{ext}}} + [\int_0^\infty M_{\text{SE}(t)} dt]^{-1}. \quad (2.58)$$

Im Spezialfall von kugelförmigen Objekten und verschwindenden Diffusionseffekten im Vergleich zum Kugelradius, kann eine einfache Näherung für den Term ΔR_2^* analytisch hergeleitet werden. In diesem sogenannten Static-dephasing-Regime (SDR) ergibt sich die Änderung der Relaxationsrate, wie von YABLONSKIY und HAACKKE gezeigt, zu [YH94, HBTv99]:

$$\Delta R_2^* = \frac{2\pi}{9\sqrt{3}} \cdot \eta \cdot \gamma \cdot \Delta\chi \cdot B_0 \quad (2.59)$$

Hierbei sind $\Delta\chi$ die Suszeptibilitätsdifferenz zwischen Kugeln und Umgebung, sowie η das Volumenverhältnis.

2.6 Quantitative Suszeptibilitätsbildgebung

Die Quantitative Suszeptibilitätsbildgebung (engl. quantitative susceptibility mapping (QSM)) ist eine Weiterentwicklung der suszeptibilitätsgewichteten MR-Bildgebung und basiert auf den Phasendaten, welche im komplexen MR-Signal enthalten sind. Ziel ist es, aus den Phasendaten einer MR-Messung Rückschlüsse auf die zugrunde liegende Suszeptibilitätsverteilung im Messobjekt zu ziehen. Die Grundlagen für die Anwendung von QSM wurden 2008 von DE ROCHEFORT gelegt [dRLK⁺10, dRBPW08]. Im Folgenden sollen die physikalischen Grundlagen hinter dieser Technik erläutert werden. Die tatsächliche Erläuterung der Implementierung der Rekonstruktionsalgorithmen wird in Abschnitt 3.4 erfolgen. Prinzipiell lässt sich

die Berechnung der Suszeptibilitätskarten durch folgende Schritte erreichen: Datenaufnahme und Kombination der Spulenkanäle, Phasen-Unwrapping der Phasendaten, Hintergrundfeld-entfernung und Dipolinversion.

2.6.1 Phasendaten und Spulenkombination

In heutigen MR-Tomographen werden oftmals Mehrkanalempfangsspulen verwendet, um ein höheres Signal-zu-Rauschverhältnis (SNR) zu erzielen. Dabei stellt sich die Frage nach der grundsätzlich korrekten Kombination der Daten aus den einzelnen Spulenkanälen zu einem Gesamtdatensatz. Lokale Feldinhomogenitäten ΔB_0 führen in einer einzelnen Empfangsspule j zur Echozeit $T_{E,k}$ zu folgendem Phasenwert:

$$\phi_j(\vec{r}, T_{E,k}) = \phi_{j,0}(\vec{r}) + 2\pi\gamma T_{E,k} \Delta B_0(\vec{r}). \quad (2.60)$$

Hierbei ist $\phi_0(\vec{r})$ ein echozeitabhängiger Phasenoffset in jedem Bildpunkt \vec{r} . Dieser Phasenoffset unterscheidet sich für jedes Spulenelement und hängt beispielsweise von der Entfernung der Spule vom Messobjekt und der tatsächlichen räumlichen Anordnung ab. Prinzipielles Ziel einer guten Spulenkombination ist die korrekte Abschätzung dieses Phasenoffsets und anschließende Verrechnung aller Signale aus den Einzelspulenkanälen mit möglichst optimalem Signal-Rausch-Verhältnis in den Magnitudenbildern und korrekter Phasenkombination.

2.6.2 Phasen-Unwrapping

Das gemessene Signal im k -Raum wird durch eine FOURIER-Transformation in den Bildraum überführt und enthält in der Darstellung als komplexe Exponentialfunktion eine Magnitude M und eine Phase ϕ . Die komplexe Exponentialfunktion besitzt allerdings eine Periodizität mit der Periode von 2π , weshalb $M \cdot \exp(i\phi) = M \cdot \exp(i(\phi + 2\pi n))$ mit $n \in \mathbb{Z}$ gilt. Folglich ist der Wert der rekonstruierten Phase auf das Intervall $(-\pi, \pi]$ beschränkt, was zu einem uneindeutigen Phasenbild führt. Um die Mehrdeutigkeiten entfernen zu können und den korrekten Phasenverlauf zu erhalten, muss an jeder Sprungstelle ein Phaseninkrement von $n \cdot 2\pi$ addiert werden. Dieser Vorgang wird auch Phasen-Unwrapping genannt.

2.6.3 Hintergrundfeldentfernung

Die Phaseninformation in einem MR-Bild setzt sich aus lokalen Beiträgen der magnetischen Feldstärke \vec{H}_{in} innerhalb des Untersuchungsgebietes, bedingt durch die magnetische Suszeptibilität des Messobjekt, aber auch aus globalen Beiträgen \vec{H}_{out} außerhalb des Untersuchungsgebietes zusammen. Für ein statisches Feld \vec{H} vereinfacht sich die Wellengleichung für elektromagnetische Felder zur LAPLACE-Gleichung:

$$\nabla^2 \vec{H} - c^{-2} \cdot \underbrace{\frac{\partial^2}{\partial t^2} \vec{H}}_{=0 \text{ (statisch)}} = 0, \quad (2.61)$$

wobei c die Lichtgeschwindigkeit, t die Zeit und $\nabla^2 = \frac{\partial^2}{\partial x^2} + \frac{\partial^2}{\partial y^2} + \frac{\partial^2}{\partial z^2}$ den dreidimensionalen LAPLACE-Operator darstellen. Erfüllt eine Funktion die LAPLACE-Gleichung, so wird sie harmonisch genannt. Befinden sich innerhalb des Untersuchungsgebietes Suszeptibilitätsquellen mit $\Delta\chi \neq 0$, so gilt:

$$\nabla^2 \vec{H} = H_0 \cdot \frac{1}{3} \left(\frac{\partial^2 \chi}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 \chi}{\partial y^2} - 2 \frac{\partial^2 \chi}{\partial z^2} \right), \quad (2.62)$$

mit der nominellen Feldstärke H_0 .

Hieraus folgt, dass das Hintergrundfeld innerhalb des Untersuchungsgebietes harmonisch ist, da es dort per Definition keine Quellen des Hintergrundfeldes gibt. Sei nun Ω das Untersuchungsgebiet, so gilt für das Hintergrundfeld \vec{H}_{out} , sowie für das interne Feld \vec{H}_{in} :

$$\nabla^2 \vec{H}_{\text{out}} = \begin{cases} 0 & \text{für } \vec{r} \in \Omega \\ H_0 \cdot \frac{1}{3} \left(\frac{\partial^2 \chi_{\text{out}}}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 \chi_{\text{out}}}{\partial y^2} - 2 \frac{\partial^2 \chi_{\text{out}}}{\partial z^2} \right) & \text{für } \vec{r} \notin \Omega \end{cases} \quad (2.63)$$

und

$$\nabla^2 \vec{H}_{\text{in}} = \begin{cases} H_0 \cdot \frac{1}{3} \left(\frac{\partial^2 \chi_{\text{in}}}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 \chi_{\text{in}}}{\partial y^2} - 2 \frac{\partial^2 \chi_{\text{in}}}{\partial z^2} \right) & \text{für } \vec{r} \in \Omega \\ 0 & \text{für } \vec{r} \notin \Omega \end{cases}. \quad (2.64)$$

Es kann gezeigt werden, dass für die Randbedingung $\nabla^2 \vec{H}_{\text{in}}(\vec{r}) = 0$ für $\vec{r} \in \partial\Omega$, wobei mit $\partial\Omega$ der Rand von Ω bezeichnet wird, das Problem der Hintergrundfeldtrennung eindeutig lösbar ist. Für eine ausführliche Herleitung hierzu sei auf [BdLS12, SRR⁺17] verwiesen.

2.6.4 Dipolinversion

Der Zusammenhang zwischen der zugrunde liegenden Suszeptibilitätsverteilung $\chi(\vec{r})$ und der nach der Hintergrundfeldentfernung erhaltenen Feldverteilung $\partial B(\vec{r})$ lässt sich unter der Annahme von punktförmigen Einheitsdipolen wie folgt darstellen:

$$\partial B(\vec{r}) = \int_V \chi(\vec{r}') \cdot d(\vec{r} - \vec{r}') d\vec{r}' = \chi(\vec{r}) * d(\vec{r}). \quad (2.65)$$

Die gemessene Feldverteilung ist somit die Faltung der räumlichen Suszeptibilitätsverteilung mit dem Feld $d(\vec{r})$ eines Einheitsdipols. Gemäß dem Faltungstheorem kann die Faltung zweier Funktionen auch als Produkt ihrer FOURIER-Transformierten dargestellt werden. Dies entspricht der punkweisen Multiplikation im k -Raum:

$$\partial B(\vec{k}) = \chi(\vec{k}) \cdot d(\vec{k}). \quad (2.66)$$

Das Einheitsdipolfeld hat folgende Darstellung im FOURIER-Raum:

$$d(\vec{k}) = \begin{cases} \frac{1}{3} - \frac{k_z^2}{|\vec{k}|^2} & \text{für } |\vec{k}| \neq 0 \\ 0 & \text{für } |\vec{k}| = 0 \end{cases}. \quad (2.67)$$

Dieses Dipolfeld hat somit die Eigenschaft, dass es auf einem Kegel, der durch $|\vec{k}|^2 - 3k_z^2 = 0$ beschrieben wird, verschwindet und somit die Inversion an diesen Punkten nicht definiert ist. Man spricht hierbei von einem schlecht gestellten inversen Problem. Durch mathematische Regularisierungsmethoden kann die Inversion näherungsweise durchgeführt werden. Für mögliche Regularisierungen sei auf [dRBPW08, dRLK⁺10, SDR16] verwiesen.

2.7 Ultra-Hochfeld MRT

Das Streben zu Feldstärken oberhalb der klinisch weit verbreiteten 1,5 T oder 3 T bietet eine Vielzahl neuer Möglichkeiten, führt aber auch aus technischer Sicht zu Einschränkungen und Problemen. Feldstärken oberhalb von 4,0 T werden allgemein als Ultra-Hochfeld (UHF) bezeichnet, wobei für Humanscanner die technische Grenze aktuell bei 11,7 T liegt, allerdings sind bereits Geräte mit bis zu 20 T in Planung [LBM⁺18].

2.7.1 Signal-Rausch Verhältnis

Mit steigender Magnetfeldstärke wächst auch der Besetzungszahlüberschuss des Spinensembles gemäß der BOLTZMANN-Statistik, wie in Abschnitt 2.2.3 dargestellt. Das Signal-zu-Rausch-Verhältnis (SNR) in Abhängigkeit der Magnetfeldstärke verhält sich dabei wie [HL79]:

$$\text{SNR} \propto \frac{B_0^2}{\left(aB_0^{1/2} + bB_0^2\right)^{1/2}}. \quad (2.68)$$

In dieser Beschreibung sind a und b systemabhängige Parameter, wobei a die Eigenschaften der Empfangselektronik und b Signalverluste bedingt durch das Messobjekt beschreiben. Unter Berücksichtigung dieser Einflüsse skaliert das SNR in der Praxis etwa linear mit dem Betrag des Grundmagnetfeldes B_0 .

2.7.2 B_1 -Inhomogenitäten

Die Wellenlänge des zur Anregung verwendeten HF-Pulses ist gemäß Gleichung 2.13 invers proportional zum Betrag des Grundmagnetfeldes. Für Ultra-Hochfeld-MRTs mit einer Feldstärke von beispielsweise 7 T beträgt die Wellenlänge in Gewebe (genähert mit den dielektrischen Eigenschaften von Wasser $\epsilon_r \approx 80$) nur noch etwa 11 cm gemäß:

$$\lambda_{\text{Gewebe}} = \frac{\lambda_{\text{Luft}}}{\sqrt{\epsilon_r}}. \quad (2.69)$$

Dies ist klein im Vergleich zur Größe eines typischen Messobjekts wie einem menschlichen Kopf. Durch Reflexion der eingestrahnten HF-Wellen kommt es zu Interferenzeffekten, die zu Auslöschungen und Verstärkungen des HF-Feldes führen. Typisch sind eine konstruktive Überlagerung in der Mitte des Messobjekts, das sogenannte „central brightening“, was sich in einer überhöhten Helligkeit dieses Bildbereiches widerspiegelt.

Generell wird der Kippwinkel der Magnetisierung hierdurch inhomogen innerhalb des Bildes und kann stark vom nominellen Kippwinkel abweichen. Ein veränderter Bildkontrast oder eine Fehlquantifizierung der Messdaten können die Folge sein. Durch bestimmte Spulenanordnungen der Sendespulen kann dieser Effekt teilweise minimiert werden.

2.7.3 Spezifische Absorptionsrate

Die spezifische Absorptionsrate (engl. specific absorption rate, SAR) ist ein Maß für die Absorption von elektromagnetischen Feldern, was zu einer Erwärmung des Objektes führt. Die spezifische Absorptionsrate lässt sich aus der elektrischen Leitfähigkeit σ , der Massendichte ρ und aus den elektrischen bzw. magnetischen Feldstärken E_1 und B_1 der elektromagnetischen Welle des Anregungspulses berechnen:

$$\text{SAR} = \frac{\sigma}{2\rho} |E_1|^2 \propto |\omega_L B_1|^2. \quad (2.70)$$

Die spezifische Absorptionsrate steigt somit quadratisch mit der Stärke des Grundmagnetfeldes B_0 und des B_1 Feldes. Durch den Energieeintrag in das Messobjekt und die damit verbundene Erwärmung sind SAR-Grenzwerte vom Gesetzgeber vorgeschrieben, um Schädigungen von Gewebe zu vermeiden. Dies führt zu gravierenden Limitierungen bei HF-intensiven Pulssequenzen was die Wahl von Art, Amplitude und Anzahl der HF-Pulse betrifft.

2.8 Diffusion

Die Diffusion ist ein Prozess der zufälligen und ungerichteten Bewegung von Teilchen aufgrund der BROWNSchen Molekularbewegung. Befinden sich keinerlei Diffusionshindernisse im Gebiet der Diffusion, so spricht man von freier Diffusion. Zunächst soll der eindimensionale Fall eines Diffusionsprozesses, des sogenannten Random Walks, betrachtet werden. Hierbei legen die Teilchen N Schritte der Schrittweite s zurück, wobei ohne Beschränkung der Allgemeinheit nur die Möglichkeit einer Bewegung nach rechts oder links möglich ist. Die Anzahl der Schritte nach rechts sei mit N_r und die Anzahl der Schritte nach links mit N_l gekennzeichnet. Um ein Teilchen nach $N = N_r + N_l$ Schritten am Ort $x = +n \cdot s$ zu finden, muss $n = N - r - N_l$ gelten. Unabhängig von der Reihenfolge der Schritte ergibt sich somit für die Wahrscheinlichkeit eines Teilchens nach N Schritten am Ort x zu sein:

$$p_N(n) = \frac{n!}{(\frac{1}{2}(N-n))! (\frac{1}{2}(N+n))!}. \quad (2.71)$$

Für eine große Anzahl von Schritten geht diese Verteilung gemäß der STIRLINGSchen Näherung $n! \approx (2\pi n)^{\frac{1}{2}} (\frac{n}{e})^n$ in eine GAUß-Verteilung über:

$$p_N(n) = \frac{2}{\sqrt{2\pi N}} \exp\left(-\frac{n^2}{2N}\right). \quad (2.72)$$

Durch Übergang zu einer kontinuierlichen Ortsvariablen x und der Einführung einer Gesamtdiffusionszeit t , in der N Schritte stattfinden, kann die Wahrscheinlichkeitsverteilung in einer Dimension kontinuierlich dargestellt werden:

$$p(r, t) = \frac{1}{(4\pi Dt)^{1/2}} \exp\left(-\frac{r^2}{4Dt}\right). \quad (2.73)$$

Hierbei ist $D = \frac{Ns^2}{2t}$. Ausgehend von der eindimensionalen Betrachtung lässt sich die Verteilung auf eine beliebige Anzahl Dimensionen d verallgemeinern, welche als Überlagerung von mehreren Random Walks in alle Raumrichtungen mit einer Schrittweite von jeweils $\pm s$ gesehen werden kann:

$$p(r, t) = \frac{1}{(4\pi Dt)^{d/2}} \exp\left(-\frac{r^2}{4Dt}\right). \quad (2.74)$$

Die sogenannte mittlere Quadratische Verschiebung ergibt sich damit zu:

$$\langle r^2 \rangle = 2dDt, \quad (2.75)$$

wobei D als Diffusionskonstante bezeichnet wird.

2.9 Extended Phase Graph Formalismus

Die Grundintention hinter dem Phase-Graph-Formalismus (EPG) ist eine vereinfachte Darstellung der Wirkung von HF-Pulsen und Gradientenpulsen auf ein Spinsystem. Insbesondere in Multi-Puls Experimenten kann hiermit eine einfache Darstellung und Berechnung der zu erwartenden Echointensitäten einschließlich der sekundären und stimulierten Echos ermöglicht werden [Wei15, WSK⁺10, KBE74].

Zur Vereinfachung der Beschreibung der Magnetisierung wird zunächst von der realen Basis der Magnetisierung M_x und M_y in eine komplexe Basis M_+ und M_- mithilfe der Transformationsmatrix U gewechselt:

$$\begin{pmatrix} M_+ \\ M_- \\ M_z \end{pmatrix} = U \begin{pmatrix} M_x \\ M_y \\ M_z \end{pmatrix} \quad (2.76)$$

$$U = \frac{1}{\sqrt{2}} \begin{pmatrix} 1 & +i & 0 \\ 1 & -i & 0 \\ 0 & 0 & \sqrt{2} \end{pmatrix}. \quad (2.77)$$

Im EPG-Formalismus werden HF-Pulse als Rotationen des komplexen Magnetisierungsvektors dargestellt. Für einen allgemeinen Hochfrequenzpuls mit dem Kippwinkel α und der Anfangsphase Φ ergibt sich die Transformation zu:

$$\begin{pmatrix} M_+ \\ M_- \\ M_z \end{pmatrix}^+ = \begin{pmatrix} \cos^2(\alpha/2) & e^{2i\Phi} \sin^2(\alpha/2) & -ie^{i\Phi} \sin(\alpha) \\ e^{-2i\Phi} \sin^2(\alpha/2) & \cos^2(\alpha/2) & ie^{-i\Phi} \sin(\alpha) \\ -\frac{i}{2}e^{-i\Phi} \sin(\alpha) & \frac{i}{2}e^{-i\Phi} \sin(\alpha) & \cos(\alpha) \end{pmatrix} \begin{pmatrix} M_+ \\ M_- \\ M_z \end{pmatrix}^- . \quad (2.78)$$

Hierbei wird der Zustand vor dem HF-Puls mit „–“ und der Zustand nach dem HF-Puls mit „+“ markiert. In gleicher Weise kann dies auch in den komplexen FOURIER-Raum überführt werden:

$$\begin{pmatrix} \tilde{F}_+(\vec{k}) \\ \tilde{F}_-(\vec{k}) \\ \tilde{Z}(\vec{k}) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \int_V M_+(\vec{r}) e^{-i\vec{k}\vec{r}} d\vec{r} \\ \int_V M_-(\vec{r}) e^{-i\vec{k}\vec{r}} d\vec{r} \\ \int_V M_z(\vec{r}) e^{-i\vec{k}\vec{r}} d\vec{r} \end{pmatrix} . \quad (2.79)$$

Die Matrixrepräsentation eines HF-Pulses bleibt hierbei aufgrund der Linearität der FOURIER-Transformation erhalten:

$$\begin{pmatrix} \tilde{F}_+(\vec{k}) \\ \tilde{F}_-(-\vec{k}) \\ \tilde{Z}(\vec{k}) \end{pmatrix}^+ = \begin{pmatrix} \cos^2(\alpha/2) & e^{2i\Phi} \sin^2(\alpha/2) & -ie^{i\Phi} \sin(\alpha) \\ e^{-2i\Phi} \sin^2(\alpha/2) & \cos^2(\alpha/2) & ie^{-i\Phi} \sin(\alpha) \\ -\frac{i}{2}e^{-i\Phi} \sin(\alpha) & \frac{i}{2}e^{-i\Phi} \sin(\alpha) & \cos(\alpha) \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \tilde{F}_+(\vec{k}) \\ \tilde{F}_-(-\vec{k}) \\ \tilde{Z}(\vec{k}) \end{pmatrix}^- . \quad (2.80)$$

Relaxationseffekte können über den Operator

$$E(\tau, T_1, T_2) = \begin{pmatrix} E_2 & 0 & 0 \\ 0 & E_2 & 0 \\ 0 & 0 & E_1 \end{pmatrix} \quad (2.81)$$

in den EPG-Formalismus eingebunden werden, wobei $E_1 = \exp(-\tau/T_1)$ und $E_2 = \exp(-\tau/T_2)$ gilt. Hierbei sind T_1 und T_2 die Relaxationszeiten und τ das Zeitintervall, in dem die Relaxation stattfindet. Weiterführende Erklärungen zur Anwendung des EPG-Formalismus sind in den Originalarbeiten von WEIGEL zu finden [Wei15, WSK⁺10].

3 Material und Methoden

3.1 Verwendete NMR Messsysteme und Spulen

Alle in dieser Arbeit vorgestellten Messungen wurde an folgenden MR-Tomographen durchgeführt:

SIEMENS Magnetom Symphony Fit

SIEMENS Magnetom Symphony Fit (Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland),
Feldstärke $B_0 = 1,5$ T, Softwareversion VB19, Kopfspule mit 12 Empfangskanälen.

SIEMENS Magnetom Aera

SIEMENS Aera (Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland),
Feldstärke $B_0 = 1,5$ T, Softwareversion VE11, Kopfspule mit 20 Empfangskanälen.

SIEMENS Magnetom PrismaFit

SIEMENS Magnetom PrismaFit (Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland),
Feldstärke $B_0 = 3,0$ T, Softwareversion VE11, Kopfspule mit 20 Empfangskanälen.

SIEMENS Biograph mMR

SIEMENS Biograph mMR (Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland),
Feldstärke $B_0 = 3,0$ T, Softwareversion VE11, Kopfspule mit 12 Empfangskanälen.

SIEMENS Magnetom 7T

SIEMENS Magnetom 7T (Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland),
Feldstärke $B_0 = 7,0$ T, Softwareversion VB17, Kombinierte Sende-/Empfangsspule mit 8 Sendekanälen im CP⁺-Modus und 32 Empfangskanälen.

3.2 T_2 -Kartierung mit einer Multi-Echo-Turbo-Spinechosequenz

Teile des folgenden Abschnitts zur T_2 -Bestimmung mittels einer Multi-Echo-Turbo-Spinechosequenz (ME-TSE-Sequenz) wurden bereits unter dem Titel „Rapid and Accurate Dictionary-Based T2 Mapping From Multi-Echo Turbo Spin Echo Data at 7 Tesla“ veröffentlicht [EFS⁺19]. Wenn nicht abweichend gekennzeichnet, werden Teile dieser Veröffentlichung im Folgenden sinngemäß wiedergegeben.

Die vorgestellte Methode zur Bestimmung der T_2 Relaxationszeiten mittels einer ME-TSE Sequenz lässt sich prinzipiell in zwei Arbeitsschritte einteilen: Zunächst wurde unter Anwendung von BLOCH-Simulationen und des Extended-Phase-Graph Formalismus (EPG) die Einflüsse von Anregungswinkel und Schichtprofil auf die Echointensitäten bestimmt. Hieraus wurde ein Lexikon angelegt, welches im zweiten Schritt benutzt wird, um die gemessenen Echointensitäten den zugrunde liegenden Relaxationszeiten zuzuordnen.

3.2.1 Bestimmung des Schichtprofils

In Abhängigkeit von der tatsächlichen Form des Hochfrequenzpulses (HF-Puls) kann das resultierende Schichtprofil stark von der idealen Rechteckform abweichen. Für kleine Anregungswinkel lässt sich das Schichtprofil näherungsweise als die FOURIER-Transformierte der Einhüllenden des HF-Pulses berechnen. Da die Refokussierungswinkel der ME-TSE diese Bedingung nicht erfüllen, wurden BLOCH-Simulationen verwendet, um das tatsächliche Schichtprofil zu bestimmen [Blo53]. Hierzu wurde zunächst die genaue Form, Phase und die zeitliche Abfolge der Einhüllenden der HF-Pulse sowie die Gradientenamplituden aus der herstellereigenen Entwicklungsumgebung IDEA exportiert. Das Schichtprofil wurde orthogonal zur Schicht mit einer internen Auflösung der Simulation von 0,05 mm berechnet. Die Simulation wurde in diskrete Zeitschritte der Länge $\Delta t = 5 \mu\text{s}$ eingeteilt. Für jeden Zeitschritt und jeden Punkt entlang des Schichtprofils wurde für die Dauer $\Delta t/2$ der Einfluss des jeweiligen Gradienten und der Relaxation auf die Magnetisierung berechnet. Anschließend wurde die Drehung der Magnetisierung durch den HF-Puls ausgeführt und für ein weiteres Zeitintervall $\Delta t/2$ die Wirkung von Gradient und Relaxation berechnet. Dieser Vorgang wurde so oft wiederholt, bis alle in der Sequenz vorhandenen Gradienten und HF-Pulse vollständig ausgespielt wurden. Für jeden Punkt entlang des Schichtprofils konnte so die zeitliche Entwicklung der Magnetisierung und damit der effektive Anregungswinkel bestimmt werden.

3.2.2 Berechnung der Echointensitäten und Erstellung des Lexikons

Wie in Abbildung 3.1 dargestellt, setzt sich der k -Raum eines jeden Bildkontrastes einer ME-TSE Sequenz aus Daten von unterschiedlichen Echozeiten zusammen. Die hier gezeigte vereinfachte Sequenz erzeugt zwei Bildkontraste bei einem Turbofaktor von $TF = 2$. Der Echozug bestehend aus vier Echos ($E1$ - $E4$) wird dabei auf zwei Bildkontraste ($B1$ und $B2$) aufgeteilt. Hierbei wird das Zentrum des k -Raumes von Bildkontrast $B1$ immer mit Daten aus Echo $E1$ gefüllt, der Rand immer mit Daten von Echo $E2$. Gleiches gilt für Bildkontrast $B2$. Die

Bildintensität wird vornehmlich durch die zentralen Zeilen des k -Raumes definiert, welcher zur effektiven Echozeit $T_{E,eff}$ aufgenommen wird. Wird der Refokussierungswinkel in einer

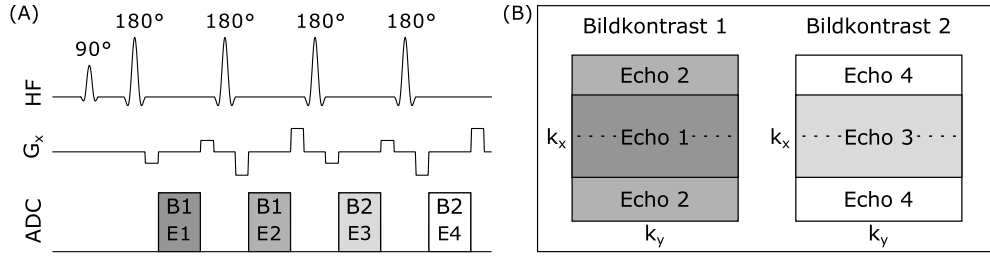


Abbildung 3.1: (A) Vereinfachtes Sequenzschema der verwendeten Multi-Echo-Turbo-Spinochesequenz (ME-TSE) mit Turbofaktor 2 und zwei Bildkontrasten. (B) Der k -Raum für jeden Bildkontrast wird mit Messdaten aus unterschiedlichen Echos gefüllt. Die Echozeit, zu der die zentrale Linie des k -Raumes gefüllt wird, wird auch effektive Echozeit $T_{E,eff}$ genannt. Modifiziert nach [EFS⁺19].

ME-TSE Sequenz kleiner oder größer als 180° gewählt, ist das Schichtprofil nicht rechteckig, oder ist das B_1 -Anregungsfeld nicht homogen, so treten stimulierte und sekundäre Echos auf, welche einen zusätzlichen Beitrag zur Intensität der einzelnen Spinechos geben. Bei verringertem Anregungswinkel kann der Einfluss von unerwünschten Echos reduziert werden, indem der erste Refokussierungspuls gemäß Gleichung 3.1b vergrößert wird [HS00]. Hierbei sind $B_{1,norm}$ das auf den nominellen Anregungswinkel α_{excit} normierte B_1 -Feld und die mit einem Prim gekennzeichneten Variablen entsprechen den tatsächlichen Anregungs- und Refokussierungswinkeln:

$$\alpha'_{excit} = B_{1,norm} \cdot \alpha_{excit} \quad (3.1a)$$

$$\alpha'_{refoc, 1} = B_{1,norm} \cdot (90^\circ + \alpha_{refoc}/2) \quad (3.1b)$$

$$\alpha'_{refoc} = B_{1,norm} \cdot \alpha_{refoc} \quad (3.1c)$$

Die Berechnung der Echointensitäten wurde unter Verwendung des EPG-Formalismus durchgeführt. Die hier vorgestellten Simulationen basieren auf der Implementierung von WEIGEL [Wei15] in modifizierter und erweiterter Form. Zur Verallgemeinerung der TSE-Simulation von WEIGEL wurde die Möglichkeit für beliebige Anregungs- und Refokussierungswinkel für jeden einzelnen HF-Puls innerhalb der Simulation des Echosuges implementiert. Alle Simulationen starten jeweils mit vollständig relaxierter z -Magnetisierung. Gemäß der Gleichungen 3.1a - 3.1c werden der Anregungspuls und die folgenden N Refokussierungspulse simuliert, wobei sich N als das Produkt aus der Anzahl der Bildkontraste und des Turbofaktors TF bestimmen lässt. Aus dem für jeden Punkt entlang des Schichtprofils vollständig simulierten Echosuges wurde durch Summation entlang der Schichtrichtung der gesamte Verlauf des Echosuges unter Berücksichtigung des tatsächlichen Schichtprofils aus Abschnitt 3.2.1 bestimmt. Es wurde nur jedes TF ste Echo als Maß für die Bildintensitäten der einzelnen Bildkontraste genutzt. Dies entspricht der Annahme, dass nur die zentrale k -Raumlinie maßgeblich zum Bildkontrast beiträgt.

Diese Simulationen wurden für unterschiedliche Kombinationen aus vorgegebenem $B_{1,\text{norm}}$ und T_2 für das benutzte Sequenzschema mit vorgegebenen Refokussierungswinkeln berechnet. Vormessungen zeigten, dass sich der Parameterraum für die Anwendung dieser Methode im Phantom und *in vivo* auf $B_{1,\text{norm}} = [20, \dots, 130] \%$ in 2 % Schritten und $T_2 = [0, \dots, 280] \text{ ms}$ in 2 ms Schritten einschränken lässt, um die Größe des Lexikons in einem vertretbaren Rahmen zu halten. Die Relaxationszeit T_1 wurde nicht als freier Parameter in das Modell mit aufgenommen sondern für alle Simulationen als $T_1 = 1500 \text{ ms}$ fixiert. Wie in Abschnitt 4.1.2 dargestellt, hat die T_1 -Relaxation nur einen geringen Einfluss auf die Genauigkeit der rekonstruierten T_2 -Werte, solange $T_2 < T_1$ gilt [LW10, PSS15]. Die Simulationen wurden jeweils für das verwendete Sequenzprotokoll bei 1,5 T und bei 7 T, wie sie in Abschnitt 3.2.4 beschrieben sind, durchgeführt.

3.2.3 Relaxations-Messphantom

Das verwendete Relaxations-Phantom entspricht dem Phantom, wie es auch in [Fla19] initial Verwendung fand. Die Beschreibung des Phantoms ist ebenfalls sinngemäß aus dieser Arbeit übernommen. Für den Test der vorgestellten T_2 -Kartierungsmethode wurde ein Messphantom benutzt, welches 13 zylindrische Kammern enthält, die beliebig befüllbar sind. Die Phantomkammern wurden mit einem Agarosegel aus 0.9 % iger Kochsalzlösung befüllt. Um ver-

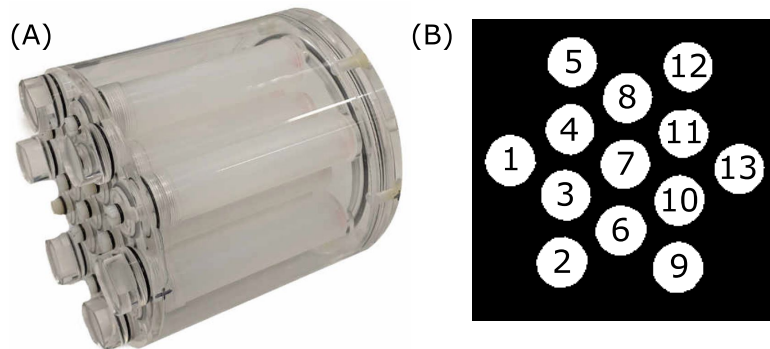


Abbildung 3.2: (A) Relaxationsphantom mit verschiedenen Kammern gefüllt mit Agarosegel. (B) Aufteilung der Phantombehälter entsprechend der Nummerierung in Tabelle 3.1. Modifiziert nach [Fla19].

schiedene Kombinationen aus T_2 - und T_1 -Zeiten zu simulieren, wurden die Phantombehälter mit unterschiedlichen Agarosekonzentrationen, sowie mit verschiedenen Mengen an gadoliniumhaltigem Kontrastmittel (Magnevist, Bayer Vital GmbH, Leverkusen, Germany) befüllt. Die jeweiligen Mischungsverhältnisse sind in Tabelle 3.1 zusammengefasst.

3.2.4 Datenakquisition

Zur Verifizierung der entwickelten T_2 -Kartierungsmethode wurden sowohl Phantommessungen mit dem in Abschnitt 3.2.3 vorgestellten Phantom, sowie *in vivo* Messungen an vier gesunden Probanden durchgeführt. Die Probandenmessungen wurden gemäß der Deklaration

| Zylindernummer | Agarosegehalt in % | Kontrastmittelgehalt in mmol l ⁻¹ |
|----------------|-----------------------|---|
| 1 | 1,0 | 0,05 |
| 2 | 0,75 | 0,05 |
| 3 | 1,5 | 0,05 |
| 4 | 1,0 | 0,075 |
| 5 | 1,0 | 0,1 |
| 6 | 0,75 | 0,075 |
| 7 | 0,75 | 0,1 |
| 8 | 0,75 | 0,25 |
| 9 | 1,5 | 0,075 |
| 10 | 1,5 | 0,1 |
| 11 | 1,0 | 0,25 |
| 12 | 2,0 | 0,0 |
| 13 | 1,5 | 0,25 |

Tabelle 3.1: Mischungsverhältnisse von Agarose und gadoliniumhaltigem Kontrastmittel für das verwendete T_2 Relaxationsphantom.

von Helsinki und in Übereinstimmung mit den geltenden Leitlinien und Vorgaben der Ethikkommission der Universität Heidelberg durchgeführt.

Die Messungen der 2D ME-TSE-Sequenz bei 1,5 Tesla wurden mit folgenden Parametern an einem SIEMENS Symphony fit (Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland) durchgeführt: $T_R = 6800$ ms, $T_{E,\text{eff}} = 11/142/273$ ms, Länge des Echozuges $TF = 11$, Matrixgröße 128×128 , Auflösung $2,0 \times 2,0 \times 2,0$ mm³ und drei verschiedene Refokussierungswinkel $\alpha = 120^\circ/150^\circ/180^\circ$. Durch die geringe Feldstärke kann das Anregungsfeld als homogen über das gesamte Sichtfeld (FoV) angenommen werden [ILBR01], weshalb hier keine gesonderte Messung des B_1 -Feldes erfolgte. Die Bestimmung eines T_2 Referenzwertes wurde mit einer Spinechosequenz mit folgenden Sequenzparametern durchgeführt: $T_R = 6800$ ms, $TE = 11/142/273$ ms, $\alpha = 180^\circ$, die sonstigen Einstellungen waren identisch zur ME-TSE.

Die Messungen der 2D ME-TSE bei 7 Tesla wurden an einem SIEMENS MAGNETOM 7T (Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland) mit folgenden Parametern durchgeführt: $T_R = 7400$ ms, $T_{E,\text{eff}} = 15/88/161/235$ ms, Länge des Echozuges $TF = 5$, Refokussierungswinkel $\alpha = 120^\circ/150^\circ/180^\circ$, Auflösung $0,5 \times 0,5 \times 0,5$ mm³, $FoV = 224 \times 153$ mm². Die B_1 -Bestimmung zur Kartierung der Inhomogenitäten des HF-Feldes wurden mit einer herstellereigenen Turbo-FLASH-basierten B_1 -Sequenz durchgeführt [CKBA10]: $T_R = 3000$ ms, $T_E = 2,35$ ms, Auflösung $1,0 \times 1,0 \times 4,0$ mm³, das FoV blieb im Vergleich zur ME-TSE unverändert. Auch hier wurde der T_2 -Referenzwert mithilfe einer Spinechosequenz bestimmt. Die Messparameter waren: $T_R = 7400$ ms, $T_{E,\text{eff}} = 15/88/161/235$ ms für die Phantommessungen, beziehungsweise mit $T_R = 6000$ ms, $T_{E,\text{eff}} = 10/50/1305$ ms für die *in vivo* Messungen, um die Gesamtmesszeit kürzer als 1,5 h zu halten.

Die T_1 -Zeiten des Phantoms und des Gehirns bei 7 Tesla wurden mit einer MP2RAGE-Sequenz bestimmt [MKK⁺10]. Hierbei wurden die folgenden Sequenzparameter verwendet: $T_R = 5000$ ms, $T_E = 3,93$ ms, $T_{1,1} = 900$ ms und $T_{1,2} = 2700$ ms.

3.2.5 Rekonstruktion der T_2 -Karten

Die T_2 -Referenzwerte wurden durch einen monoexponentiellen Fit der Daten aus den Spin-echomessungen bestimmt. Hierzu wurde die Methode der kleinsten Quadrate angewendet. Zusätzlich wurden die Messdaten der ME-TSE Sequenz ebenfalls mit einem monoexponentiellen Fit ausgewertet, um den Einfluss der stimulierten und sekundären Echos bei dieser Methode zu verdeutlichen.

Die T_2 -Relaxationszeiten wurden wie folgt mit der hier vorgestellten Methode kartiert: Da in den B_1 -Karten keine abrupten Änderungen der Feldverteilung erwartet werden, wurden die B_1 -Karten zunächst mit einem GAUß'schen Filter der Breite $\sigma = 2$ px geglättet, um Rauschen zu reduzieren. Durch Interpolation wurde die Auflösung der geglätteten B_1 -Karte an die der ME-TSE-Sequenz angepasst. Die T_2 -Werte wurden pixelweise für den kompletten Bildbereich berechnet. Ausgehend von der lokalen Stärke des gemessenen B_1 -Feldes wurde zunächst der simulierte Datensatz mit den passenden Anregungs- und Refokussierungswinkeln ausgewählt. Die gemessenen Echointensitäten der ME-TSE-Sequenz wurden durch Minimierung der L_2 -Norm mit dem zuvor ausgewählten Lexikon verglichen. Aus der Echokurve mit der kleinsten Abweichung wurde der T_2 -Wert für das entsprechende Pixel bestimmt.

3.2.6 Datenauswertung

Die Auswertung der so berechneten T_2 -Karten erfolgte mithilfe von Masken, für die jeweils Mittelwert und Standardabweichung gebildet wurde. Die Masken für die Phantommessungen wurden automatisch mit einer Wasserscheidentransformation in MITK (*Medical Imaging Interaction Toolkit*) erstellt [WVW⁺05], um die einzelnen Phantomröhrchen vom signalfreien Hintergrund zu trennen. Die Masken für die *in vivo* Messungen wurden manuell in folgenden Hirnregionen erstellt: Graue Substanz im frontalen Kortex (GM), Genu des Corpus Callosum (CC), Weiße Substanz (WM), Thalamus (TM). Hierbei wurden Blutgefäße und Randpixel, welche sich nahe an der Gehirnflüssigkeit befanden, ausgeschlossen, um Partialvolumeneffekte von Bereichen mit freier Flüssigkeit zu vermeiden. Die Auswertung wurde mithilfe von Matlab (Version R2018b, MathWorks, MA, USA) durchgeführt.

3.3 Einfluss von sphärischen Partikeln auf die R_2^* -Relaxationsrate

In diesem Abschnitt soll der Einfluss von Mikrostruktur, speziell der von sphärischen Objekten mit unterschiedlicher Suszeptibilität, auf die Relaxationsrate R_2^* untersucht werden. Wie in Abschnitt 2.5.3 beschrieben, hängt die Relaxationsrate $R_{2,\text{tot}}^*$ auch von der Mikrostruktur des untersuchten Materials ab. Durch Einbringen von Mikrostruktur in ein sonst homogenes Medium ändert sich auch die Relaxationsrate, was durch den Term ΔR_2^* beschrieben wird. Im Folgenden soll der Einfluss von sphärischen Partikeln mit unterschiedlicher Suszeptibilität auf die Änderung der Relaxationsrate eines Gradientenecho-Experimentes untersucht werden. Hierzu wurden Monte-Carlo-Simulationen, sowie Phantommessungen durchgeführt.

Teile des folgenden Abschnitts wurden bereits unter dem Titel „On the influence of two coexisting species of susceptibility-producing structures on the R_2^* relaxation rate“ als Manuskript zur Publikation im Journal Magnetic Resonance Imaging (MRI) eingereicht und befinden sich im Peer-Review-Prozess [EBLS20]. Wenn nicht abweichend gekennzeichnet, werden Teile dieses Manuskriptes sinngemäß wiedergegeben.

3.3.1 Monte-Carlo-Simulationen

Der Diffusionsprozess kann durch eine Monte-Carlo-Simulation nachgebildet werden. Durch ihre thermische Energie vollführen die Wassermoleküle in einem isotropen Medium eine ungerichtete Diffusionsbewegung. Der freie Diffusionsprozess kann durch die Diffusionskonstante D beschrieben werden, welche ein Maß für die Stärke der Diffusionsbewegung ist. Für die Simulation der Diffusionsbewegung wurde ein dreidimensionales Simulationsvolumen mit $1000 \times 1000 \times 1000$ Bildpunkten angenommen. Hierin wurden, wie in Abbildung 3.3 A exemplarisch dargestellt, Kugeln eingebettet. Die Verteilung der Kugeln geschah zufällig, ebenfalls wurde eine Überlagerung der Kugeln zugelassen, da dies in der Theorie zum Static-dephasing-Regime von YABLONSKIY gefordert wird [YH94]. Das Simulationsvolumen wurde

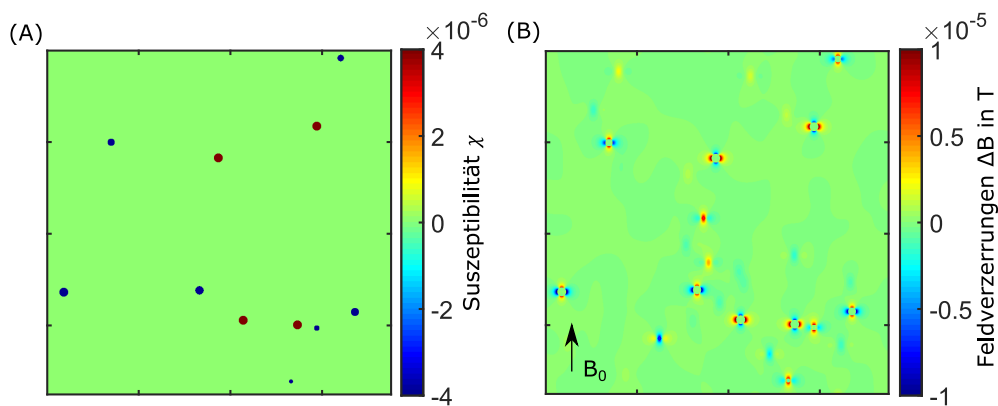


Abbildung 3.3: (A) Simulationsvolumen für die Bestimmung der Änderung der Relaxationsrate R_2^* mit sphärischen Partikeln unterschiedlicher Suszeptibilität. (B) Feldverzerrungen im statischen Grundmagnetfeld hervorgerufen durch die Suszeptibilitätsverteilung aus (A).

mit zwei Arten von Kugeln mit den Suszeptibilitäten χ_+ und χ_- relativ zur Umgebung und

den Radien R_+ , sowie R_- bestückt. Die Anzahl der Kugeln betrug jeweils N_+ und N_- . Die relative Anzahl von Kugeln positiver und negativer Suszeptibilität an der Gesamtzahl wurde mit $n_+ = \frac{N_+}{N_++N_-}$ bzw. $n_- = \frac{N_-}{N_++N_-}$ bezeichnet. Aus der Gesamtzahl der Kugeln und deren Volumen ergibt sich der Gesamtvolumenanteil η . Ausgehend von der Suszeptibilitätsverteilung $\chi(\vec{x})$ wurde die Feldverteilung $B(\vec{x})$ durch Faltung mit einem dreidimensionalen Einheitsdipol, wie in Abschnitt 2.5.2 dargestellt, berechnet. Die angehäuften Phase eines diffundierenden Teilchens wurde als Summe des lokalen Feldes entlang des Diffusionspfades berechnet. Der Mittelwert über alle Teilchen wurde als komplexe Summe über alle Teilchenphasen gebildet [HA09].

Die Simulationen wurden für unterschiedliche Volumenverhältnisse η im Bereich von 0,0018 bis 0,0285 durchgeführt, was den späteren Volumenverhältnissen in den Phantomexperimenten entspricht. Der Signalverlauf wurde für unterschiedliche Echozeiten $TE = 0 : 5 : 140$ ms und für verschiedene Kombinationen aus N , R und B_0 bestimmt. Hierzu wurde jeweils über 150000 diffundierende Teilchen gemittelt, wobei der Startpunkt eines jeden Teilchens zufällig innerhalb des Simulationsvolumens gewählt wurde. Die sphärischen Objekte wurden als harte Kugeln angenommen, in welche die diffundierenden Teilchen nicht eindringen können. Der Endpunkt eines jeden Diffusionsschrittes musste somit außerhalb der Kugeln liegen. War dies nicht der Fall, wurde der letzte Diffusionsschritt wiederholt.

Für die Simulationen, welche die Phantomexperimente beschreiben sollen, wurde ein Diffusionskoeffizient von $D = 1,4 \mu\text{m}^2 \text{ms}^{-1}$ angenommen. Dieser wurde mithilfe einer konventionellen Diffusionssequenz in den Phantomen bestimmt. (siehe 3.3.2).

Zusätzlich zu einer festen Partikelgröße wurden auch Partikelgrößenverteilungen in die Simulationen mit einbezogen. Die Größenverteilung wurde hierbei durch eine logarithmische Normalverteilung beschrieben, welche in guter Näherung die Partikelgrößenverteilung für zermahlene Festkörper beschreibt [Hei94]. Die logarithmische Normalverteilung hat folgende Wahrscheinlichkeitsdichte, die durch die Parameter σ und μ beschrieben wird:

$$f(r, \mu, \sigma) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma r} \exp - \frac{(\ln(r) - \mu)^2}{2\sigma^2} \text{ mit } \mu = \ln r_M + \sigma^2. \quad (3.2)$$

Hierbei ist r_M der Modus der Verteilung, also der am häufigsten vorkommende Funktionswert, und σ ein Maß für die Breite der Verteilung.

3.3.2 Relaxations-Messphantome

Die verwendeten Messphantome wurden speziell zur Untersuchung des Einflusses von mikroskopischen Partikeln auf die Relaxationszeiten entwickelt und hergestellt. Die wichtigste Eigenschaft der Phantome ist es, eine möglichst gleichmäßige Verteilung kleinster Partikel mit vorgegebener Suszeptibilität innerhalb eines MR-sichtbaren Mediums zu erzielen.

Die verwendeten Phantome bestehen aus einem Acrylglaszylinder mit einem Durchmesser von 150 mm, der mit 1 % igem Agarosegel gefüllt ist. Durch die Zugabe von 0,9 % Kochsalz in das Agarosegel kann durch die erhöhte Leitfähigkeit eine homogenere Feldverteilung des B_1

Anregungsfeldes speziell bei hohen Feldstärken erreicht werden. In das Agarosegel wurden zehn zylindrische Bohrungen eingebracht, welche mit 2 % igem Gelatinegel gefüllt wurden. Im Gelatinegel wurden verschiedene Volumenanteile und Partikelgrößen von Kalziumkarbonatpartikeln (CaCO_3) und Wolframcarbidpartikeln (WC) gleichmäßig verteilt. Hierzu wurde das Gelatinegel unter ständigem Rühren abgekühlt, bis der Gelierprozess einsetzte. Die magnetische Suszeptibilität von CaCO_3 beträgt $\chi_{\text{CaCO}_3} = -13,08 \text{ ppm}$, die Suszeptibilität von Wolframcarbid beträgt $\chi_{\text{WC}} = +10,18 \text{ ppm}$ [crc08]. Damit haben beide Stoffe relative zu Wasser ($\chi_{\text{Wasser}} = -9,04 \text{ ppm}$) eine negative bzw. positive Suszeptibilität. Die Suszeptibilitäten der Gele wurden mit der von Wasser approximiert.

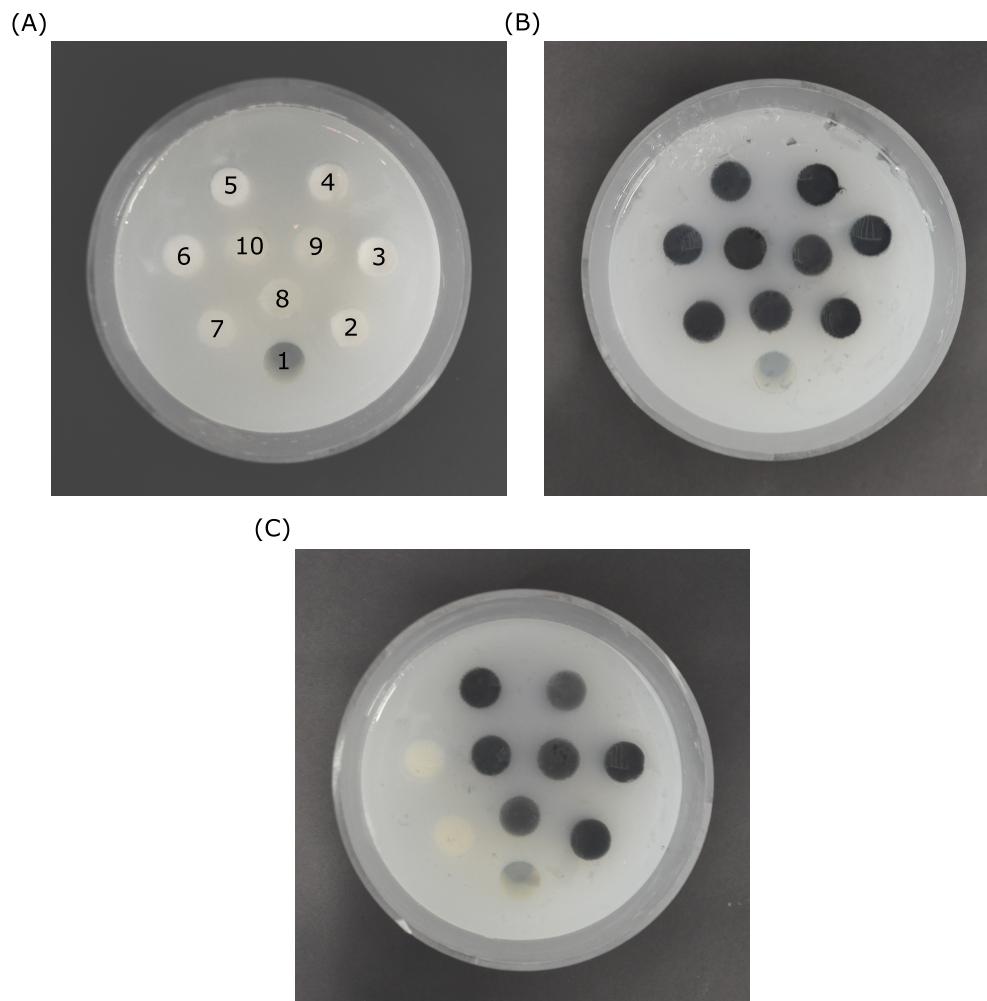


Abbildung 3.4: Relaxationsphantom für die Bestimmung von ΔR_2^* . (A) Im Agarosephantom sind zehn Kammern mit Gelatinegel eingebettet, die Kalziumkarbonatpartikel in verschiedener Konzentration und Partikelgröße enthalten. (B) Die zehn Kammern sind mit Wolframcarbidpartikel unterschiedlicher Größe und Konzentration gefüllt. (C) Zur Überprüfung der Additivität der Relaxationseigenschaften sind die Kammern mit Mischungen aus Kalziumkarbonat und Wolframcarbid in unterschiedlichen Konzentrationen befüllt. Die genauen Mischungsverhältnisse sind in Tabelle 3.2 zusammengefasst.

Die Partikelgrößen wurden durch Lichtmikroskopie an einem Zeiss Axioplan (Carl Zeiss Microscopy GmbH, Jena) bestimmt. Die Partikelgrößen wurden manuell anhand der Mikro-

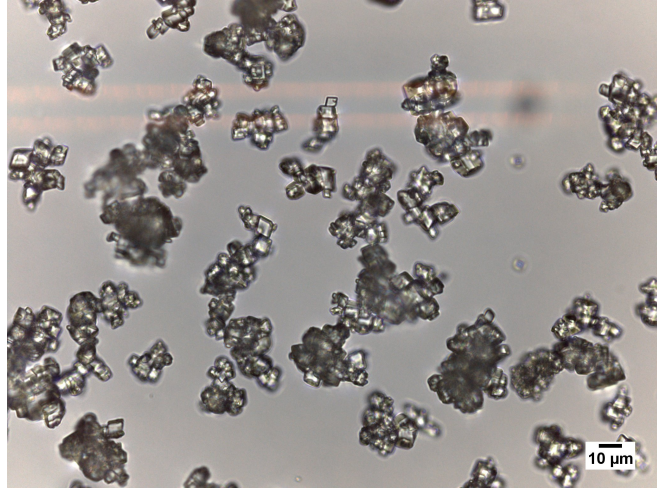


Abbildung 3.5: Bestimmung der Partikelgröße mittels Lichtmikroskopie. Das Mikroskopbild zeigt eine 40-fache Vergrößerung der Kalziumkarbonatpartikel mit einem mittleren Partikelradius von $4,6\text{ }\mu\text{m}$.

skopbilder mithilfe der Software Fiji [SACF⁺12] vermessen. Dabei wurde für 50 Partikel jeweils der größte und kleinste Durchmesser bestimmt und über alle Messwerte gemittelt. Ein Beispiel für eine Mikroskopaufnahme mit 40-facher Vergrößerung der Kalziumkarbonatpartikel ist in Abbildung 3.5 dargestellt. Gemäß Tabelle 3.2 wurden drei derartige Phantome mit verschiedenen Volumenanteilen hergestellt. Die beiden Phantome in Abbildung 3.4 A und B enthalten jeweils verschiedene Partikelgrößen in verschiedenen Konzentrationen. Das Phantom in Abbildung 3.4 C enthält Mischungen in unterschiedlichen Verhältnissen von Kalziumkarbonat und Wolframcarbid mit einer festen Partikelgröße von je $8,7\text{ }\mu\text{m}$ und $5,1\text{ }\mu\text{m}$.

| VOI Nummer | CaCO ₃ Phantom | | WC Phantom | | Mischungsphantom | |
|------------|---------------------------|--|-----------------------|-----------------------------|---|----------------------------|
| | Partikel-durch-messer | Massen-anteil CaCO ₃ in g/100ml | Partikel-durch-messer | Massen-anteil WC in g/100ml | Massenanteil CaCO ₃ in g/100ml | Massenanteil WC in g/100ml |
| 1 | Nur Gelatine | | Nur Gelatine | | Nur Gelatine | |
| 2 | 1,3 μm | 2,00 | 1,3 μm | 2,45 | 0 | 2,45 |
| 3 | | 4,00 | | 4,89 | 0 | 4,89 |
| 4 | | 6,00 | | 7,34 | 4,00 | 2,45 |
| 5 | 4,6 μm | 2,00 | 3,4 μm | 2,45 | 2,00 | 4,89 |
| 6 | | 4,00 | | 4,89 | 4,00 | 0 |
| 7 | | 6,00 | | 7,34 | 2,00 | 0 |
| 8 | 8,7 μm | 2,00 | 5,1 μm | 2,45 | 1,00 | 1,22 |
| 9 | | 4,00 | | 4,89 | 2,00 | 2,45 |
| 10 | | 6,00 | | 7,34 | 4,00 | 4,89 |

Tabelle 3.2: Zusammenstellung der verwendeten Massenverhältnisse für die Relaxationsphantome zur Bestimmung von ΔR_2^* .

3.3.3 Datenakquisition

Die Datenakquisition wurde bei unterschiedlichen Feldstärken von 1,5 T, 3 T und 7 T durchgeführt. Es wurde jeweils eine Multi-Echo-Gradientenechosequenz mit zwölf Echos verwendet. Die Sequenzparameter hierzu sind in Tabelle 3.3 zusammengefasst.

| Gerät | Feldstärke in T | Auflösung in mm | FoV in mm | T_E in ms | T_R in ms |
|----------------------|-----------------|-----------------|----------------------------|--|-------------|
| Siemens Symphony | 1,5 | 1,25 isotrop | $160 \times 160 \times 88$ | 5,5:5,7:68,2 | 79,0 |
| Siemens Prisma fit | 3 | 1,0 isotrop | $160 \times 160 \times 88$ | 5,5:5,7:68,2 | 79,0 |
| Siemens Biograph mMR | 3 | 1,0 isotrop | $160 \times 160 \times 88$ | 10,0, 16,4, 22,7, 29,1, 35,5, 41,8, 48,2, 54,6, 60,9, 67,3, 73,7, 80,0 | 79,0 |
| Siemens Magnetom 7T | 7 | 0,7 isotrop | $160 \times 160 \times 88$ | 5,0, 10,1, 15,2, 20,3, 25,4, 30,5, 35,6, 40,7, 45,8, 50,9, 60, 70 | 79,0 |

Tabelle 3.3: Sequenzparameter für die Messungen der Relaxationsphantome zur Bestimmung von ΔR_2^* .

Zusätzlich zur Gradientenechosequenz wurde bei 3 T (Siemens Biograph mMR) der Apparent Diffusion Coefficient (ADC) mithilfe einer diffusionsgewichteten EPI-Sequenz bestimmt. Die Sequenzparameter waren: $T_R = 3500$ ms, $T_E = 75$ ms, $b = [50, 1000]$ s mm⁻¹ für 30 unterschiedliche Gradientenrichtungen. Die T_1 -Zeiten wurden mit einer MP2RAGE-Sequenz [MKK⁺10] mit folgenden Parametern bestimmt: $T_R = 5000$ ms, $T_E = 3,93$ ms, $T_{1,1} = 900$ ms, $T_{1,2} = 2700$ ms, $\alpha_1 = 4^\circ$ und $\alpha_2 = 5^\circ$.

3.3.4 Datenauswertung

Zur Bestimmung der R_2^* -Karten wurden die Daten aus der ME-GRE-Sequenz mit einem monoexponentiellen Fit für jedes Voxel berechnet. Hierzu wurde der ARLO-Algorithmus (Auto Regression on Linear Operations) [PNT⁺15] in MatLab verwendet, da dieser bei gleicher Fitstabilität eine erhebliche Zeitersparnis im Vergleich zum klassischen Least-Squares-Fit mit sich bringt. In jedem Phantom wurden mit MITK [WVW⁺05] jeweils zehn Masken eingezeichnet (VOI #1 - VOI #10, siehe Abbildung 3.4). Für jede VOI wurde der Mittelwert und die Standardabweichung der Relaxationsrate R_2^* berechnet. Um für jeden Zylinder den mittleren Wert für ΔR_2^* zu bestimmen, wurde von VOI #2 - VOI #10 jeweils der Wert aus VOI #1 abgezogen, da in VOI #1 nur Gelatine ohne weitere Partikel enthalten war. Hiermit konnte für die restlichen Zylinder der Faktor $\frac{1}{T_{2,0}} + \frac{1}{T_{2,\text{ext}}}$ in der Gleichung 2.57 für die Gesamtrelexationszeit R_2^* eliminiert werden.

3.3.5 Magnetometer

Die Literaturwerte zur Suszeptibilität von Wolframcarbid sind nur in wenigen Quellen verfügbar. Zur Überprüfung der Suszeptibilität und deren Feldstärkenabhängigkeit wurden Messungen an einem SQUID-Magnetometer (MPMS (XL), Quantum Design, San Diego, USA) durchgeführt. Für elf verschiedene Feldstärken im Bereich von 0 T bis 5 T wurde die Magnetisierung M bei einer konstanten Temperatur von 300 K in Abhängigkeit der Feldstärke bestimmt und zweifach gemittelt. Als Probe wurde das Wolframcarbidpulver mit einer Korngröße von $5,1\text{ }\mu\text{m}$ verwendet. Das Pulver wurde zur Messung mit einer Polykarbonatkapsel umschlossen. Da die Kunststoffkapsel selbst ein leichtes Signal erzeugt, wurde zunächst eine Leermessung ohne Wolframcarbidpulver durchgeführt. Die Ergebnisse der Leermessung wurden von den Messwerten der Wolframcarbidprobe subtrahiert. Die Probenmasse des Wolframcarbids betrug $141,4\text{ mg}$. Durch einen linearen Fit wurde die magnetische Suszeptibilität als Proportionalitätskonstante zwischen M und H bestimmt.

3.4 Additivität der Suszeptibilität und Einfluss von Mikrostruktur

Die Quantitative Suszeptibilitätsbildgebung basiert auf den Phasendaten, die im Rahmen einer MR-Messung aus den komplexen MR-Daten erzeugt werden. Die Phase des MR-Signals einer Gradientenechosequenz ist abhängig von der lokal vorherrschenden Magnetfeldstärke und der Echozeit, zu der das Echo akquiriert wird.

Treten im Messvolumen Diffusionseffekte auf, wird auch die Phase hierdurch beeinflusst, da die Wassermoleküle entlang ihres Diffusionspfades unterschiedliche Magnetfelder erfahren, falls das Feld entlang des Weges inhomogen ist. Im folgenden werden die einzelnen Schritte des QSM-Rekonstruktionsalgorithmus dargestellt, mit welchem die Suszeptibilität der in 3.3 beschriebenen Phantome bestimmt werden soll. Prinzipiell werden zwei Ansätze verglichen, die sich im Zeitpunkt der Kombination der einzelnen Spulensignale unterscheiden: Die Kombination der Daten aus den einzelnen Spulenkanälen kann zu Beginn direkt nach der Datenakquise erfolgen, oder erst nach Berechnung der Suszeptibilität aus den Daten eines jeden einzelnen Spulenkanals.

3.4.1 Kombination der Einzelkanaldaten

Die naheliegendste Methode zur Berechnung der Phasendaten ist es, bereits im ersten Schritt die Daten aus den Einzelkanälen der Empfangsspulen auf dem Rekonstruktionsrechner des MR-Scanners zu kombinieren. Stand der Technik ist für Feldstärken bis 3 T der sogenannte Adaptive Combine (AC) Algorithmus [WGM00], welchem die Methode des räumlich angepassten Filters zugrunde liegt [RESM90]. Die Kombination der Einzelkanaldaten $C_j(\vec{x})$ zu einem Gesamtbild, welches das gesamte Gesichtsfeld $I(\vec{x})$ umfasst, kann durch Multiplikation mit einem Filter m und anschließender Summation erfolgen. Hierbei ist N die Anzahl der vorhandenen Spulenkanäle:

$$I(\vec{x}) = \sum_{j=1}^N m_j^* C_j(\vec{x}). \quad (3.3)$$

Essentiell für die Qualität dieser Rekonstruktion ist die Wahl und Bestimmung des Filters m . Wird dieser im Fall des Adaptive Combine Algorithmus ohne die Informationen einer Ganzkörper-Referenzspule berechnet, so gelingt die korrekte Phasenkombination nicht. Die Berechnungsmethode ist auf eine SNR-optimierte Rekonstruktion der Magnitudenbilder ausgelegt, führt aber besonders bei sehr hohen Feldstärken zu Fehlern in den Phasendaten, welche sich durch Phasensingularitäten oder starkes Phasenrauschen bemerkbar machen.

Eine Alternative zur Spulenkombination speziell für UHF-Anwendungen stellt der ASPIRE-Algorithmus (A Simple Phase Image Reconstruction for multi-Echo data) von ECKSTEIN *et al.* dar [EDB⁺18]. Er ist darauf ausgelegt eine korrekte Kombination der Phasendaten zu ermöglichen, ohne den Anspruch auf eine SNR-optimale Magnitudenrekonstruktion zu erreichen. Hierbei ist die Grundidee, dass zur Echozeit des n -ten Echos T_{E_n} , die zugehörige Phase ϕ_n^j der j -ten Spule sich wie folgt beschreiben lässt:

$$\phi_n^j = \phi_0^j + T_{E_n} \cdot \gamma \Delta B_0. \quad (3.4)$$

Hierbei ist ϕ_0^j der zu bestimmende Phasenoffset eines jeden Spulenkanals zum Zeitpunkt $t = 0$. Zu dessen Berechnung wird eine Multi-Echosequenz mit mindestens zwei Echos benötigt. Unter der Annahme einer linearen Phasenentwicklung kann der Phasenoffset folgendermaßen bestimmt werden:

$$\phi_0^j = \frac{\phi_1^j T_{E_1} - \phi_2^j T_{E_2}}{T_{E_1} - T_{E_2}}. \quad (3.5)$$

Beide hier vorgestellten Möglichkeiten zur Spulenkombination sind bereits als interne Rekonstruktionsprogramme auf den verwendeten MR-Scannern integriert, wobei die Spulenkombination mittels ASPIRE nur am MAGNETOM 7T verfügbar ist. Eine zusätzliche Bedingung, um die Phasenkombination ohne Phasenunwrapping durchführen zu können ist, dass $T_{E_2} = 2 \cdot T_{E_1}$ gelten muss.

3.4.2 Phasenunwrapping und Hintergrundfeldentfernung

Da die MR-Phasendaten nur im Intervall $(-\pi, \pi]$ vorliegen, müssen die existierenden Mehrdeutigkeiten entfernt werden. In dieser Arbeit wurde hierzu ein Algorithmus auf Grundlage der LAPLACE-Gleichung genutzt [RBK⁺16]. Es muss hierzu angenommen werden, dass die Phase nach dem Unwrapping ϕ^{unwrap} hinreichend oft differenzierbar ist. Als Differenzialoperator wird der LAPLACE-Operator verwendet. In der komplexen Darstellung gilt für die Phase vor und nach dem Unwrapping $\exp(i \cdot \phi^{\text{unwrap}}) = \exp(i \cdot \phi^{\text{wrap}})$. Sei nun $\Phi = \exp(i \cdot \phi^{\text{wrap}})$, dann folgt:

$$\Delta \phi^{\text{unwrap}} = \text{Im}(\Phi^{-1} \Delta \Phi). \quad (3.6)$$

Durch Lösung der so gewonnenen LAPLACE-Gleichung können die Phasewraps entfernt und eine glatte Funktion für die Phasendaten berechnet werden. Mit dieser Methode kann die entfaltete Phase nur bis auf einen harmonischen Anteil exakt bestimmt werden. Hierunter fallen auch alle konstanten Funktionen, was einem konstanten Phasenoffset entspricht. Beide Beiträge können aber vernachlässigt werden, da diese im folgenden Schritt, der Hintergrundentfernung ebenfalls entfernt werden.

Zur Hintergrundfeldentfernung wurde der V-SHARP-Algorithmus verwendet [SDLR11]. Zu dessen Verständnis ist die Definition des SMV-Theorems (Spherical Mean Value) notwendig. Dieses besagt, dass der Mittelwert einer harmonischen Funktion u über eine Kugel $S(\vec{r})$ mit dem Mittelpunkt \vec{r}_0 dem Wert der harmonischen Funktion am Punkt \vec{r}_0 entspricht:

$$\int u(\vec{r}) \cdot S(\vec{r} - \vec{r}_0) d^3 \vec{r} = u(\vec{r}_0) = u * S. \quad (3.7)$$

Das Hintergrundfeld ist definitionsgemäß harmonisch, weshalb $H_{\text{out}} * S = H_{\text{out}}$ gilt. Hiermit lässt sich das Hintergrundfeld durch Subtraktion des SMV vom Gesamtfeld $H = H_{\text{out}} + H_{\text{in}}$ entfernen [SDLR11]:

$$H - H * S = H_{\text{out}} + H_{\text{in}} - (H_{\text{out}} * S + H_{\text{in}} * S) = H_{\text{in}} - H_{\text{in}} * S. \quad (3.8)$$

3.4.3 Dipolinversion

Für die Dipolinversion wird der von LIU *et al.* entwickelte MEDI-Algorithmus (Morphology Enabled Dipole Inversion) benutzt [LLdR⁺12, LWL⁺13, LLdR⁺11, dRLK⁺10]. Dieser ist auch Grundlage für den in Kapitel 3.5 entwickelten Algorithmus zur Trennung verschiedener Suszeptibilitätsquellen, weshalb bereits hier die grundlegenden Überlegungen zu dieser Rekonstruktionsmethode vorgestellt werden.

Der MEDI-Algorithmus nutzt zur Regularisierung die physikalisch motivierte Eigenschaft, dass Kanten in den Suszeptibilitätskarten räumlich auch mit Kanten in den Magnitudenbildern übereinstimmen. Durch eine Minimierung der Pixel, die zu Kanten in den Suszeptibilitätskarten, aber nicht zu Kanten in den Magnitudenbildern gehören, kann die Rekonstruktion als Minimierungsproblem mit Nebenbedingung dargestellt werden:

$$\min_{\chi} \|MG\chi\|_1 \text{ mit } \|W(d\chi - b)\|_2 \leq \epsilon. \quad (3.9)$$

Hierbei ist M eine binäre Wichtungsmatrix, die wie folgt aus der Magnitude m mithilfe des Gradientenoperators G gebildet wird:

$$M = \begin{cases} 1 & \text{für } |Gm| \geq \mu \\ 0 & \text{für } |Gm| < \mu \end{cases}. \quad (3.10)$$

Zur Lösung dieses Problems kann Gleichung 3.9 mithilfe von LAGRANGE-Multiplikatoren umgeschrieben werden:

$$\min_{\chi, \lambda} E(\chi, \lambda) \quad \text{mit} \quad E(\chi, \lambda) \equiv \|MG\chi\|_1 + \lambda(\|W(d\chi - b)\|_2^2 - \epsilon). \quad (3.11)$$

Die Minimierung von Gleichung 3.11 kann durch Lösung des folgenden Gleichungssystems erfolgen:

$$\begin{cases} \nabla_{\chi} E(\chi, \lambda) = 0 \\ \nabla_{\lambda} E(\chi, \lambda) = 0 \end{cases}. \quad (3.12)$$

Hierbei ergibt sich:

$$0 = \nabla_{\chi} E(\chi, \lambda) = (MG)^H \text{sign}(MG\chi) + 2\lambda(Wd)^H(Wd\chi - Wb) \equiv L(\chi)\chi - \tilde{b} \quad (3.13)$$

mit $L(\chi) = (MG)^H \frac{1}{[MG\chi]} MG + 2\lambda(Wd)^H(Wd)$ und $\tilde{b} = 2\lambda(Wd)^H(Wd\chi - Wb)$. Dies kann weiter zu einer Fixpunktgleichung der Form $\phi(x) = x$, bzw. zu einer Quasi-NEWTON-Gleichung umgeformt werden, woraus sich eine iterative Rekonstruktionsvorschrift aus dem nichtlinearen Minimierungsproblem ergibt:

$$\underline{\chi_{n+1}} = \chi_n + d\chi = L^{-1}(L(\chi_n)\chi_n - \nabla_{\chi}E(\chi_n, \lambda)) = \underline{\chi_n - L^{-1}(\chi_n)\nabla_{\chi}E(\chi_n, \lambda)} \quad (3.14)$$

$$\underline{d\chi} = \underline{-L^{-1}(\chi_n)\nabla_{\chi}E(\chi_n, \lambda)}. \quad (3.15)$$

3.4.4 Datenakquisition

Die Messdaten entsprechen denen, welche bereits in Abschnitt 3.3.3 vorgestellt wurden. Zusätzlich zu den kombinierten Daten wurden auch Einzelkanaldaten aus den MR-Rohdaten mithilfe von MatLab rekonstruiert.

3.4.5 Datenrekonstruktion

Die Bestimmung der mittels MRT gemessenen Suszeptibilität wurde auf zwei unterschiedliche Weisen durchgeführt, die sich durch den Zeitpunkt der Kombination der Einzelkanaldaten innerhalb des gesamten QSM-Rekonstruktionsprozesses unterscheiden. Abbildung 3.6 zeigt als Blockschaubild die Vorgehensweise, bei der bereits kombinierte MR-Daten für die Berechnung der Suszeptibilität benutzt werden. Die Kombination der Spulenkanäle erfolgte bereits auf dem MR-Scanner, sodass Magnituden- und Phasenkarten für jede Echozeit vorliegen (3.6 B). Die Erstellung der Masken in 3.6 C erfolgte mittels eines Schwellwertverfahrens mit oberem und unterem Schwellwert in MITK. Das Phaseunwrapping wurde mit dem in 3.4.2 beschriebenen Phaseunwrapping-Algorithmus durchgeführt. Hierbei wurde der Parameter 'padsiz' von $10 \times 10 \times 10$ px verwendet. Die Entfernung des Hintergrundfeldes erfolgte mit V-SHARP, wobei ein Radius von $r = 15$ px für die Berechnung des SMV verwendet wurde. Die Berechnung der Suszeptibilität erfolgte mithilfe des MEDI-Algorithmus. Der Regularisierungsparameter λ wurde gemäß den Empfehlungen LIU *et al.* [LLdR⁺11] auf $\lambda = 1000$ gesetzt. Die Auswertung der Suszeptibilitätswerte erfolgte durch die Berechnung von Mittelwert und Standardabweichung innerhalb der in 3.3.3 beschriebenen VOIs. Da die Suszeptibilitätskarten keine intrinsische Normierung besitzen und die berechneten Werte nur relativ zueinander gültig sind, wurde von allen Messwerten der Wert des Referenzröhrchens (#1), welches nur Gelatinegel enthält, abgezogen. Somit konnte eine Referenzierung und eine hieraus folgende Vergleichbarkeit der Messwerte der unterschiedlichen Phantome und Scanner sichergestellt werden.

Um die Frage zu beantworten, ob es einen nennenswerten Unterschied zwischen der Rekonstruktion der Suszeptibilitätskarten aus kombinierten und un kombinierten Phasendaten gibt, wurde die Rekonstruktion der Suszeptibilität auch aus den Einzelkanaldaten durchgeführt. Der Rekonstruktionsablauf hierfür ist im Blockschaubild in Abbildung 3.7 dargestellt.

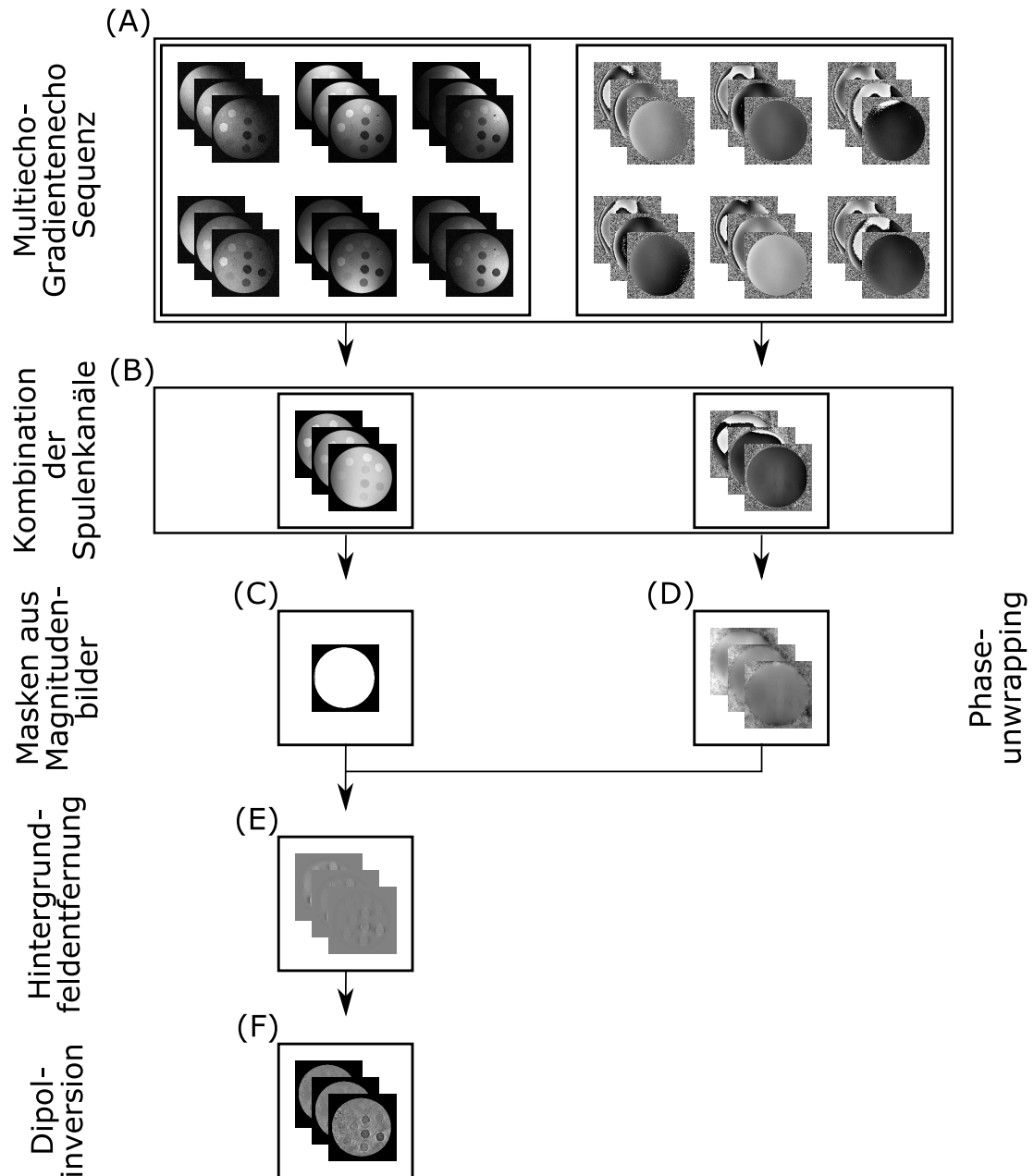


Abbildung 3.6: Blockdiagramm zur schematischen Darstellung des QSM Rekonstruktionsalgorithmus aus kombinierten Spulendaten. Die Einzelkanaldaten werden noch vor der Weiterverarbeitung bereits in Schritt (B) zu einem Gesamtbild kombiniert.

Hierfür wurde für jedes Echo und jeden Spulenkanael eine Maske auf Grundlage der Magnitudenbilder erzeugt. Die Berechnung der Masken erfolgte hier vollautomatisch in MatLab mithilfe eines Schwellwertverfahrens. Der Schwellwert wurde manuell für jede Feldstärke so angepasst, dass nur signalstarke Bereiche innerhalb der Maske liegen und lag zwischen 70 % und 90 % der Maximalintensität des Magnitudenbildes. Das Phaseunwrapping und die Hintergrundfeldentfernung wurden analog zur Rekonstruktion aus Abbildung 3.6 durchgeführt. Die Kombination der aus den einzelnen Spulenkanaelen berechneten Suszeptibilitätskarten zu

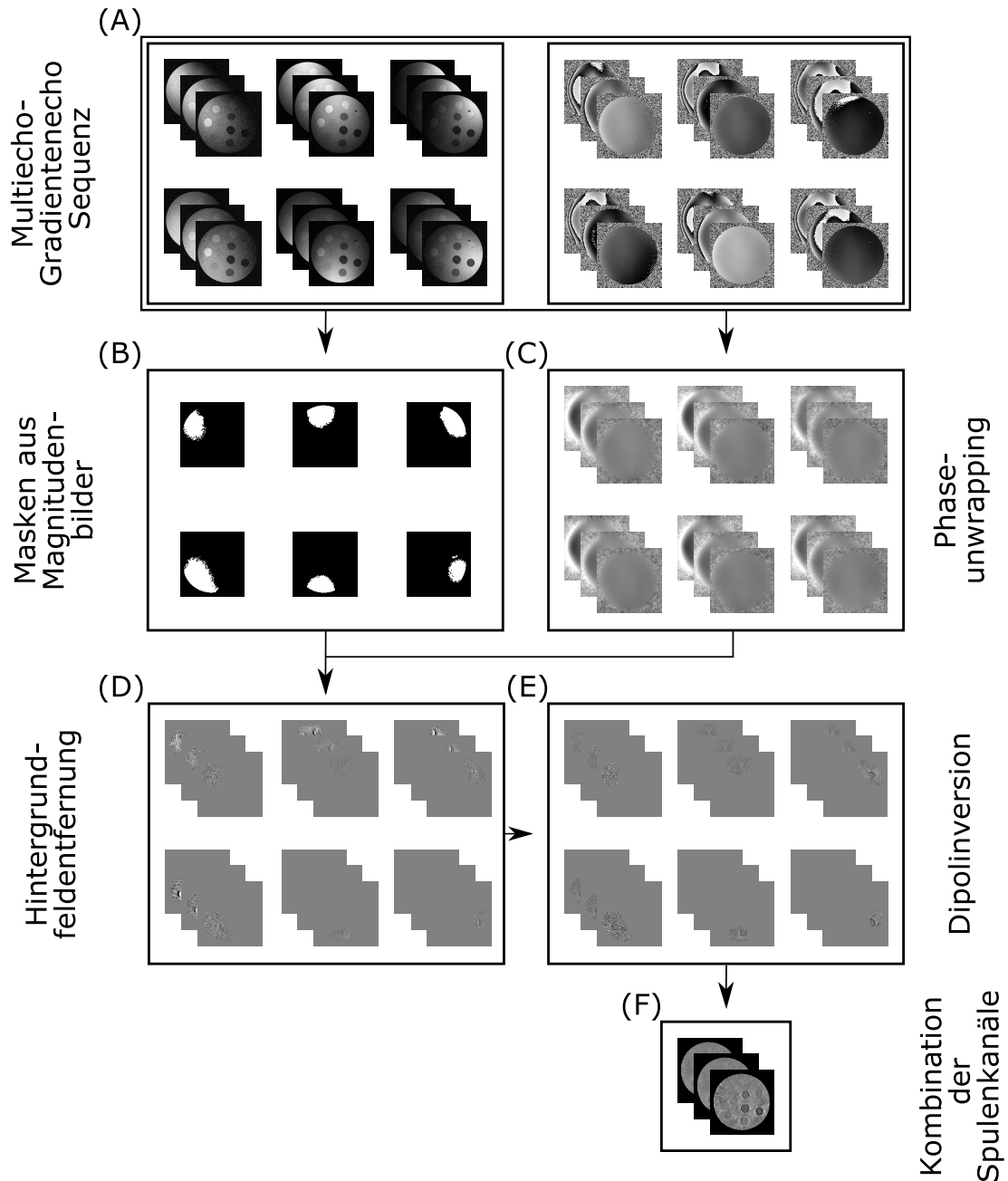


Abbildung 3.7: Blockdiagramm zur schematischen Darstellung des QSM Rekonstruktionsalgorithmus aus Einzelkanalaten. Die Rekonstruktion wird für alle Spulenkänäle getrennt durchgeführt und erst im Schritt (F) wird das Gesamtbild aus den Einzelkanalaten berechnet.

einem Gesamtbild wurde in Schritt 3.7 F durchgeführt. Dadurch, dass die einzelnen Spulenkänäle *a priori* ebenfalls nicht referenziert sind, musste zunächst eine gemeinsame Normierung durchgeführt werden. Hierzu wurden automatisch Masken des Agarosegels erzeugt, welches sich um die Proberöhrchen herum befindet. Die Referenzierung auf das Agarosegel wurde in diesem Schritt deshalb gewählt, da das Agarosegel in jedem Bildausschnitt der Einzelkanalspulen sichtbar ist. Die Suszeptibilitätskarten wurden jeweils auf den Mittelwert des Agarosegels normiert und anschließend gemittelt.

3.4.6 Datenauswertung

Die Auswertung der Suszeptibilitätswerte für die einzelnen Proberöhrchen erfolgte durch die Berechnung von Mittelwert und Standardabweichung innerhalb der in [3.3.3](#) beschreiben VOIs. Im letzten Schritt wurden diese ebenfalls auf den Wert aus Röhrchen #1 normiert.

3.5 Trennung von Suszeptibilitätsquellen verschiedener Vorzeichen

In der quantitativen Suszeptibilitätsbildgebung ist der Einfluss von positiven und negativen Suszeptibilitätsquellen innerhalb desselben Voxels auf die Gesamtsuszeptibilität zwar bekannt, die Trennung der Effekte von Suszeptibilitätsquellen unterschiedlichen Vorzeichens ist aber nur wenig untersucht. Gemäß dem WIEDEMANN'schen Gesetz ergibt sich, dass sich Suszeptibilitätswerte linear addieren. Das hat zur Folge, dass sich der Einfluss von positiven und negativen Suszeptibilitätsquellen gegenseitig auch aufheben kann und es keine Änderung in den gemessenen Phasenkarten gibt. Ein Beispiel, wie es in den allgemein verwendeten QSM-Rekonstruktionsalgorithmen auftreten würde, ist in Abbildung 3.8 dargestellt. Das Voxel in A wäre identisch zu dem in B, da sich dort positive und negative Beiträge aufheben. Wün-

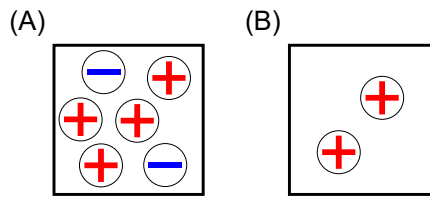


Abbildung 3.8: Addition von Suszeptibilitäten in der QSM-Rekonstruktion, welche nur die Summe der Suszeptibilitäten innerhalb eines Voxels rekonstruiert. Da sich Suszeptibilitätseffekte durch ihre Linearität auch aufheben können, hat in der klassischen QSM-Rekonstruktion das Voxel in (A) den gleichen absoluten Suszeptibilitätsgehalt wie das Voxel in (B).

schenswert wäre die Separierbarkeit der Effekte positiver und negativer Suszeptibilitätsquellen innerhalb eines Voxels. Die Zerlegung der jeweiligen Suszeptibilitätsanteile ist beispielhaft in Abbildung 3.9 dargestellt. Vor kurzem wurde von LEE *et al.* [LNC⁺17] ein Ansatz vorgeschlagen, mit welchem das Problem der Trennung der Einflüsse von Partikeln positiver und negativer Suszeptibilität gelöst werden kann, welcher allerdings bisher nicht weiter verfolgt wurde. Die Idee zur Trennung der Einflüsse unterschiedlicher Suszeptibilitätsquellen auf die

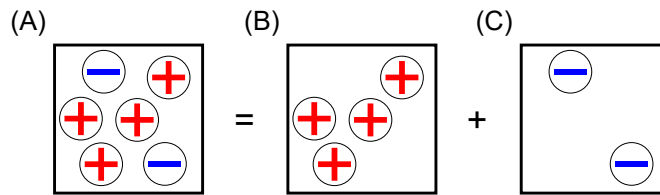


Abbildung 3.9: Durch den entwickelten Algorithmus soll die Trennung der Effekte von positiver und negativer Suszeptibilität innerhalb des gleichen Voxels ermöglicht werden.

Gesamtsuszeptibilität besteht darin, ein Gleichungssystem aufzustellen, welches neben der Phaseninformation zusätzlich Informationen über die Relaxationsrate ΔR_2^* enthält. Durch Darstellung der Gesamtsuszeptibilität als Summe der Anteile von positiver und negativer Suszeptibilität $\chi = \chi^+ + \chi^-$, lässt sich folgender Zusammenhang formulieren:

$$\begin{cases} \partial B = d^p * (\chi^+ + \chi^-) \\ \Delta R_2^* = D^m * (|\chi^+| + |\chi^-|) = D^m * (\chi^+ - \chi^-) \end{cases} \quad (3.16)$$

Hierbei ist d^p der in Abschnitt 2.6.4 beschriebene Einheitsdipol und D^m der sogenannte Magnetudenzerfallskern. Es wird weiterhin angenommen, dass χ^+ immer positive und χ^- immer negative Werte annimmt. In Matrixdarstellung kann das Problem auch folgendermaßen formuliert werden:

$$\begin{pmatrix} d_{1,1}^p & \cdots & 0 & d_{1,1}^p & \cdots & 0 \\ \vdots & \ddots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & \cdots & d_{N,M}^p & 0 & \cdots & d_{N,M}^p \\ D_{1,1}^m & \cdots & 0 & -D_{1,1}^m & \cdots & 0 \\ \vdots & \ddots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & \cdots & D_{N,M}^m & 0 & \cdots & -D_{N,M}^m \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} \chi_{1,1}^+ \\ \vdots \\ \chi_{N,M}^+ \\ \chi_{1,1}^- \\ \vdots \\ \chi_{N,M}^- \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \partial B_{1,1} \\ \vdots \\ \partial B_{N,M} \\ \Delta R_{21,1}^* \\ \vdots \\ \Delta R_{2N,M}^* \end{pmatrix}. \quad (3.17)$$

In den Abschnitten 3.3 und 3.4 wurden bereits die physikalischen Grundlagen zur Addition von Suszeptibilitäten und der Relaxationszeiten behandelt. Im Folgenden wird die Implementierung und die Überprüfung, der in Gleichung 3.16 vorgeschlagenen Trennungsmethode, beschrieben. Die Lösung des Gleichungssystems aus Gleichung 3.16 erfolgt mit einer an den MEDI-Algorithmus (vgl. 3.14) angelehnten Rekonstruktionsmethode. Die Energiefunktion E ergibt sich dann zu:

$$E = \|MG(\chi^+ + \chi^-)\|_1 + \lambda_p \|\partial B - d^p(\chi^+ + \chi^-)\|_2^2 + \lambda_m \|\Delta R_2^* - D^m(\chi^+ - \chi^-)\|_2^2. \quad (3.18)$$

Aus dem Minimierungsproblem der Energiefunktion E können die Gleichungen 3.19 und 3.20 hergeleitet werden, wobei zur Vereinfachung der Darstellung die Vorfaktoren durch A^+ , A^- und B für jede der beiden Gleichungen substituiert werden:

$$\begin{aligned} \Delta_{\chi^+} E &= \underbrace{\left[MG \frac{1}{|MG(\chi^+ + \chi^-)|} MG + 2\lambda_p d^{p^H} d^p + 2\lambda_m D^{m^H} D^m \right]}_{A_1^+} \cdot \chi^+ \\ &+ \underbrace{\left[MG \frac{1}{|MG(\chi^+ + \chi^-)|} MG + 2\lambda_p d^{p^H} d^p - 2\lambda_m D^{m^H} D^m \right]}_{A_1^-} \cdot \chi^- \\ &- \underbrace{[2\lambda_p d^p \partial B - 2\lambda_m D^m \Delta R_2^*]}_{B_1} \\ &\equiv A_1^+ \cdot \chi^+ + A_1^- \cdot \chi^- + B_1, \end{aligned} \quad (3.19)$$

$$\begin{aligned}
\Delta_{\chi^-} E &= \underbrace{\left[MG \frac{1}{|MG(\chi^+ + \chi^-)|} MG + 2\lambda_p d^p d^H - 2\lambda_m D^m D^H \right]}_{A_2^+} \cdot \chi^+ \\
&+ \underbrace{\left[MG \frac{1}{|MG(\chi^+ + \chi^-)|} MG + 2\lambda_p p d^p d^H + 2\lambda_m D^m D^H \right]}_{A_2^-} \cdot \chi^- \\
&- \underbrace{[2\lambda_p d^p \partial B + 2\lambda_m D^m \Delta R_2^*]}_{B_2} \\
&\equiv A_2^+ \cdot \chi^+ + A_2^- \cdot \chi^- + B_2.
\end{aligned} \tag{3.20}$$

Das Gleichungssystem bestehend aus Gleichung 3.19 und 3.20 lässt sich zusammenfassen, wodurch durch geschickte Kombination die beiden Anteile χ^+ und χ^- der Gesamtsuszeptibilität separiert werden können. Analog zu Gleichung 3.15 erhält man hierdurch ein neues Gleichungssystem, welches iterativ gelöst werden kann:

$$\begin{cases} I : & A_1^+ d\chi^+ = -\Delta_{\chi^+} E \\ II : & A_2^- d\chi^- = -\Delta_{\chi^-} E \end{cases}. \tag{3.21}$$

Um das Gleichungssystem aus 3.21 zu lösen werden abwechselnd Gleichung I und Gleichung II mithilfe eines Conjugate Gradient-Solvers gelöst (cg-Solver, aus [LLdR⁺12]). Ausgehend von einer Nullmatrix als erste Schätzung für die Suszeptibilitätskarte wird zunächst Gleichung I gelöst, um so eine erste Abschätzung für $d\chi^+$ zu erhalten. Bei der Lösung von Gleichung I wird χ^+ mit dem zuvor bestimmten Wert festgesetzt und eine neue Abschätzung für $d\chi^-$ berechnet. So erhält man jeweils ein Update $d\chi^+$ und $d\chi^-$, welches in der jeweils folgenden Iteration verwendet wird.

Dieser Schritt wird abwechselnd so oft wiederholt bis sich die Änderung der neu berechneten Suszeptibilitätskarten unterhalb eines bestimmten Schwellwertes befindet oder die maximal vorgegebene Iterationsanzahl erreicht ist.

3.5.1 Bestimmung des Magnitudenzerfallskern

Der Magnitudenzerfallskern ist die Proportionalitätskonstante zwischen der in Abschnitt 3.3 behandelten Relaxationsrate ΔR_2^* und der zugrunde liegenden Suszeptibilitätsverteilung. Für die weitere Betrachtung sei angenommen, dass das Medium, welches die Partikel umgibt, auf eine Suszeptibilität von $\chi = 0$ normiert sei. Desweiteren gelten alle folgenden Überlegungen nur im Static-dephasing-Regime. Hiermit ergibt sich für die Gesamtsuszeptibilität gemäß des WIEDEMANN'schen Gesetz:

$$\chi_{\text{ges}} = \frac{V^+ \chi^+ + V^- \chi^-}{V^+ + V^-} = \eta^+ \chi^+ + \eta^- \chi^-. \tag{3.22}$$

Gleichzeitig ergibt sich die Änderung der Gesamtrelexationsrate ΔR_2^* wie in Abschnitt 3.3 gezeigt zu:

$$\Delta R_2^* = \underbrace{\frac{2\pi}{9\sqrt{3}}\gamma \cdot B_0 \cdot \eta}_{D^m} \cdot \chi_{\text{ges}}. \quad (3.23)$$

Zur experimentellen Bestimmung von D^m wurden die Messungen aus Abschnitt 3.3 verwendet. Für die beiden Phantome mit Wolframcarbid bzw. Kalziumkarbonat wurden die Werte für ΔR_2^* und χ aus den VOIs mit den größten Partikeldurchmessern (#8 -#10) genutzt. Die Relaxationsrate ΔR_2^* sowie die Suszeptibilität wurden zuvor jeweils auf den Mittelwert der Gelatineprobe referenziert. Für alle Feldstärken wurde der Wert von $\frac{\Delta R_2^*}{B_0}$ gegen die gemessene Suszeptibilität, wie sie in Abschnitt 3.4 bestimmt wurde, aufgetragen und durch einen linearen Fit die Steigung und somit die Proportionalitätskonstante bestimmt. Die Suszeptibilitätswerte wurden aus den kombinierten Spulendaten mit dem MEDI-Algorithmus in seiner klassischen Form berechnet.

3.5.2 Bestimmung der LAGRANGE-Multiplikatoren mittels Softwarephantomen

Das für die Trennung von positiven und negativen Suszeptibilitätsquellen verwendete Regularisierungsmodell enthält zwei freie Parameter λ_p und λ_m . Beide Parameter sind so abzustimmen, dass die Trennung von positiven und negativen Suszeptibilitätsquellen optimal funktioniert. Hierzu wurde ein Softwarephantom genutzt, welches an das sogenannte SHEPP-LOGAN-Phantom [SL74] in seiner räumlichen Aufteilung angelehnt ist. Den einzelnen Bereichen wurde jeweils ein positiver und negativer Suszeptibilitätswert zugeordnet, wie dies in Abbildung 3.10 dargestellt ist. Es wurde angenommen, dass dieser zugeordnete Suszeptibilitätswert durch sphärische Partikel, welche sich im SDR befinden, ausgelöst wird. Hiermit konnten die beiden Vorwärtsprobleme für die Bestimmung von ΔR_2^* und ∂B berechnet werden. Um das Problem eines sogenannten Inverse Crime zu umgehen, wurde das aus dem vorwärtsproblem berechnete Signal mit Rauschen beaufschlagt. Das Rauschen der Magnitudendaten wurde mithilfe einer RICE-Verteilung modelliert [GP95], das Phasenrauschen durch eine GAUß-Verteilung mit Mittelwert null [Haa11]. Das Rauschniveau betrug für beide Signale 1 % des Maximalwertes der Magnitude beziehungsweise der Phase. So konnte eine triviale Lösung des inversen Problems verhindert werden. Aus den so berechneten Daten für ΔR_2^* und ∂B wurde eine Rekonstruktion mithilfe des in Abschnitt 3.5 vorgestellten Algorithmus zur Trennung von positiver und negativer Suszeptibilität durchgeführt.

Der Parameter λ_p wurde entsprechend der gängigen Literatur auf $\lambda_p = 1000$ festgelegt, was dem Regularisierungsparameter für den klassischen MEDI-Rekonstruktionsalgorithmus entspricht [LLdR⁺12, LWL⁺13, LLdR⁺11, dRLK⁺10]. Hiervon ausgehend wurden für verschiedene Werte von λ_m im Bereich $[10^{-5}, 10^7]$ die Suszeptibilitätskarten berechnet. Als Fehler wurde die Wurzel des mittleren Fehlerquadrates zwischen den Karten für positive und negative Suszeptibilitätswerte innerhalb des Phantomvolumens berechnet. Der Gesamtfehler für eine Rekonstruktion mit einem bestimmten Wert von λ_m wurde als Summe beider Einzel-

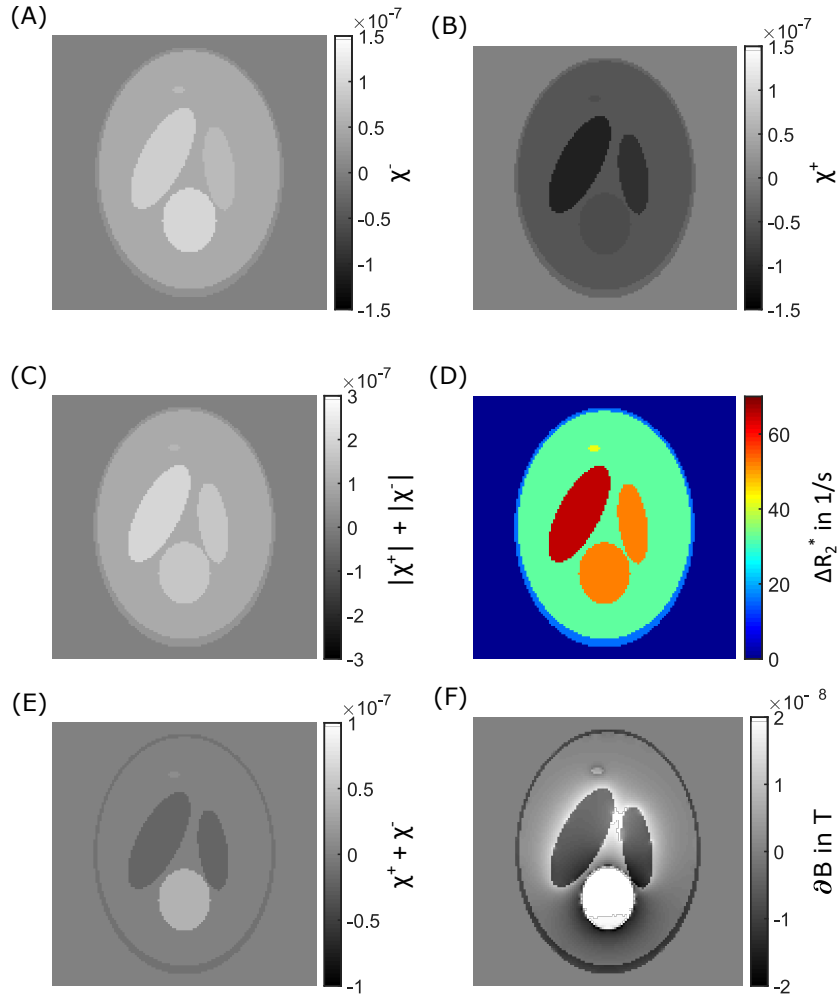


Abbildung 3.10: Softwarephantom für die Trennung von positiver und negativer Suszeptibilität. (A) & (B): Zu- grunde liegende Suszeptibilitätsverteilung bestehend aus positivem und negativem Anteil. (C) & (D): Summe der Suszeptibilitätsbeträge und daraus resultierendes ΔR_2^* . (E) & (F): Summe der Suszeptibilitäten und daraus resultierende Feldverzerrung ∂B .

fehler der beiden Suszeptibilitätskarten für χ^+ und χ^- bestimmt. Die weiteren Parameter für die Rekonstruktion waren: Maximale Anzahl Iterationen des Gesamtalgorithmus: 10, Anzahl der Iterationen des cg-Solvers: 100.

3.5.3 Phantommessungen

Die Validierung des hier vorgestellten Algorithmus zur Trennung von positiver und negativer Suszeptibilität wurde in dem in Abschnitt 3.3.2 beschriebenen Phantom vorgenommen. Das Phantom enthält Bereiche mit Wolframcarbid- und Kalziumkarbonatpartikeln in unterschiedlichen Konzentrationen und Mischungsverhältnissen. Für die Vorbereitung der Rekonstruktion wurde das Phaseunwrapping mithilfe des Algorithmus von SCHOFIELD *et al.* [SZ03] durchgeführt. Für die Hintergrundfeldentfernung wurde der V-SHARP Algorithmus [WLGL12] verwendet. Die Größe des SVM-Kerns betrug 25. Die Phasenkarten zu den verschiedenen Echozeiten wurden auf die Echozeit normiert und anschließend gemittelt, um ein normiertes

Phasenbild zu erhalten. Als Magnitudenzerfallskern D^m wurde der experimentelle Wert aus Abschnitt 3.5.1 benutzt. Die Relaxationsrate ΔR_2^* wurde, wie in Abschnitt 3.3.4 beschrieben, durch einen exponentiellen Fit mithilfe des ARLO Algorithmus bestimmt und auf den Wert des Gelatineröhrchens normiert.

Zur Auswertung der Suszeptibilitätskarten wurde als Vergleich eine Rekonstruktion der Gesamtsuszeptibilität mittels des klassischen MEDI-Algorithmus durchgeführt. Die Suszeptibilitätswerte wurden nach der Rekonstruktion über die einzelnen Echozeiten gemittelt. Dieser wurde als Referenz für die quantitative Auswertung der Mittelwerte innerhalb der unterschiedlichen VOIs genutzt.

3.5.4 *In vivo* Messungen

Um die potentielle Anwendbarkeit der vorgestellten Methode für *in vivo* Messungen zu untersuchen, wurden Probandenmessungen des Kopfes bei einer Feldstärke von 7 T durchgeführt. Die Probandenmessungen wurden von der Ethikkommission der Universität Heidelberg genehmigt und sind im Einklang mit der Deklaration von Helsinki. Als Proband diente ein Patient, der an multipler Sklerose (MS) erkrankt war. Die multiple Sklerose ist eine neurodegenerative und neuroinflammatorische Autoimmunerkrankung, bei der die Markscheiden der Nervenfasern des zentralen Nervensystems angegriffen werden. Infolge dessen tritt eine meist lokale Demyelinisierung der Nervenfasern auf, was als sogenannte MS-Läsion bezeichnet wird. Die Untersuchung des Kopfes wurde mit einer 32Tx/8Rx Sende-/Empfangsspule durchgeführt.

Die Sequenzparameter der Gradientenechosequenz waren: $T_E = [3, 14/6, 28/9, 42/11, 99/14, 56/17, 13/19, 70/22, 27/24, 84/27, 41/29, 98/32, 55]$ ms, $T_R = 36$ ms, Auflösung $0,5 \times 0,5 \times 0,6$ mm, Matrixgröße $448 \times 336 \times 240$.

Die berechneten Karten der Relaxationsrate ΔR_2^* wurden auf den Mittelwert der Relaxationsrate im CSF normiert. Hierzu wurde manuell mit MITK eine VOI in den Ventrikeln eingezeichnet, in welcher der Mittelwert bestimmt wurde. Die Rekonstruktion der Karten für die positiven und negativen Suszeptibilitätsquellen wurde analog zu Abschnitt 3.5.3 mit den dort verwendeten Regularisierungsparametern durchgeführt.

4 Ergebnisse

4.1 T_2 -Kartierung mit einer Multi-Echo-Turbo-Spinechosequenz

Die Ergebnisse zur T_2 -Bestimmung mittels einer ME-TSE Sequenz wurden in Teilen bereits unter dem Titel „Rapid and Accurate Dictionary-Based T_2 Mapping From Multi-Echo Turbo Spin Echo Data at 7 Tesla“ veröffentlicht [EFS⁺19]. Wenn nicht abweichend gekennzeichnet, werden Teile dieser Veröffentlichung im Folgenden sinngemäß wiedergegeben.

4.1.1 Erstellung des Lexikons

Ein Ausschnitt aus dem Inhalt der berechneten Lexika ist in Abbildung 4.1 dargestellt. Für verschiedene Werte von T_2 und $B_{1,\text{norm}}$ sind die normierten Echointensitäten für einen Refokussierungswinkel von 120° aufgetragen. Man erkennt die Überhöhung des zweiten Echos zur Echozeit $T_E = 80$ ms. Besonders ausgeprägt ist dieser Effekt, wenn zusätzlich zum verrin-

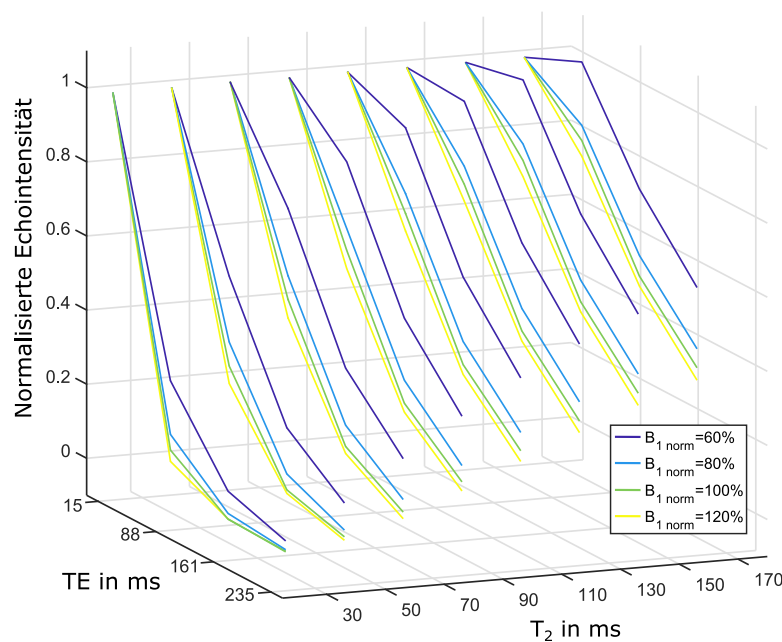


Abbildung 4.1: Simulierte Echointensitäten der ME-TSE Sequenz in Abhängigkeit der Echozeit T_E und der T_2 Relaxationszeit der Probe bei 7 Tesla. Die Echointensitäten sind auf das erste Echo normiert. Modifiziert nach [EFS⁺19].

gerten Refokussierungswinkel die B_1 -Feldstärke gering ist (dunkelblaue Kurve). Für geringe T_2 -Werte ist der Effekt der stimulierten und sekundären Echos weniger sichtbar, da dort der

Signalzerfall aufgrund der kurzen Relaxationszeit überwiegt. In Abbildung 4.2 sind die Unterschiede zwischen einem reinen exponentiellen Zerfall (grüne Linie) und den zu erwartenden Echointensitäten (blaue Linie) für die verwendete ME-TSE bei 7 Tesla und $T_2 = 150$ ms dargestellt. Überlagert in grau sind Messwerte aus den Phantommessungen bei 7 Tesla dargestellt, denen bei der Rekonstruktion ein Wert von $T_2 = 150$ ms zugeordnet wurde. Die Messung folgt dem theoretischen Verlauf der Echointensitäten und weicht stark vom monoexponentiellen Zerfall (grüne Linie) ab. Die gemessenen Zerfallskurven in der untersuchten ROI zeigen

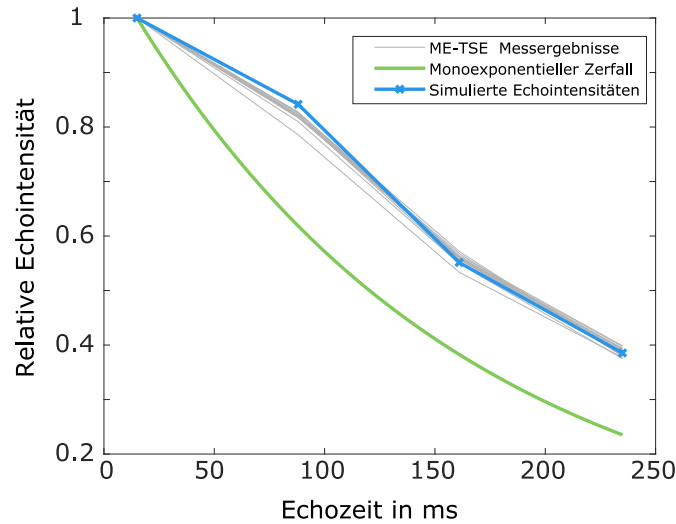


Abbildung 4.2: Vergleich der gemessenen Echointensitäten (grau) und der simulierten Echointensitäten (blau) bei einem Refokussierungswinkel von 120° . In grün ist zum Vergleich ein monoexponentieller Zerfall mit $T_2 = 150$ ms gezeigt. Bildunterschrift Modifiziert nach [EFS⁺19].

keinerlei Ausreißer, welche bei der Anpassung an das Lexikon einer falschen Relaxationszeit zugeordnet wurden.

4.1.2 Phantommessungen

Messung bei 1,5 Tesla

Im Folgenden werden die Ergebnisse der vorgestellten Methode zur Kartierung der T_2 -Relaxationszeit in Phantomexperimenten dargestellt. Die T_2 -Karten der Messung bei 1,5 T sind in Abbildung 4.3 zusammengefasst. Hierbei zeigt Abbildung 4.3 A die Relaxationszeiten der Referenzmessung mittels SE-Sequenz. Die Teilabbildungen 4.3 B-G entsprechen den Ergebnissen der lexikonbasierten Rekonstruktion für verschiedene Refokussierungswinkel. Die entsprechenden Fehler zwischen lexikonbasierter Rekonstruktion und dem Referenzwert aus der SE-Messung sind relativ zum Referenzwert in den Teilabbildungen 4.3 I-N dargestellt.

Wie zu erwarten war, ermöglicht der naive exponentielle Fit der ME-TSE-Daten keine zufriedenstellende T_2 -Kartierung. Hier sind die relativen Fehler größer als 30 % und es zeigt sich eine deutliche Abhängigkeit vom Refokussierungswinkel. Wie erwartet, verschlechtern sich die Abweichungen des exponentiellen Fits mit kleinerem Refokussierungswinkel. Die mittleren relativen Abweichungen betragen $(35,9 \pm 6,5) \%$, $(37,1 \pm 6,3) \%$ und $(41,9 \pm 5,9) \%$ für

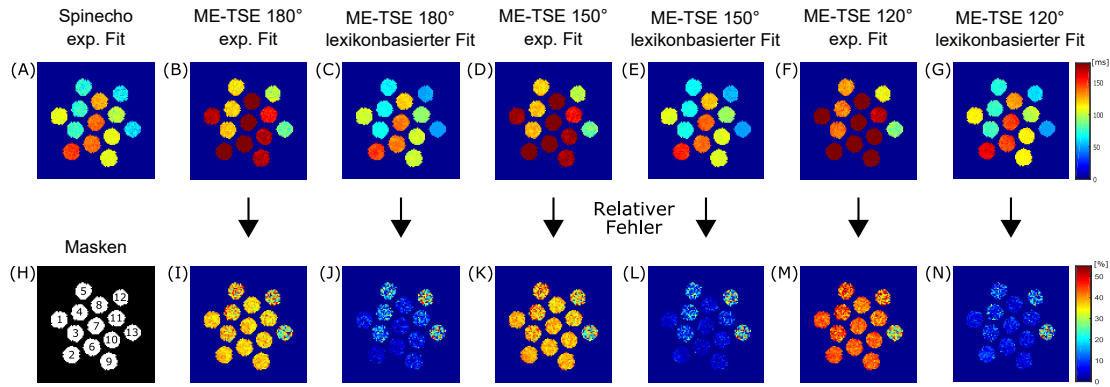


Abbildung 4.3: Rekonstruierte T_2 -Karten des Relaxationsphantoms bei 1,5 T. (A) Referenzkarte berechnet aus der SE Sequenz mittels exponentiellem Fit. (B) Monoexponentieller Fit der ME-TSE Daten mit 180° Refokussierungswinkel. (C) Lexikonbasierte Rekonstruktion der ME-TSE Daten. (D) Monoexponentieller Fit der ME-TSE Daten mit 150° Refokussierungswinkel. (E) Lexikonbasierte Rekonstruktion der ME-TSE Daten. (F) Monoexponentieller Fit der ME-TSE Daten mit 150° Refokussierungswinkel. (G) Lexikonbasierte Rekonstruktion der ME-TSE Daten. (H) Masken für die statistische Auswertung der T_2 -Zeiten. (I-N) Fehler der beiden Rekonstruktionsmethoden relativ zum Referenzwert aus (A).

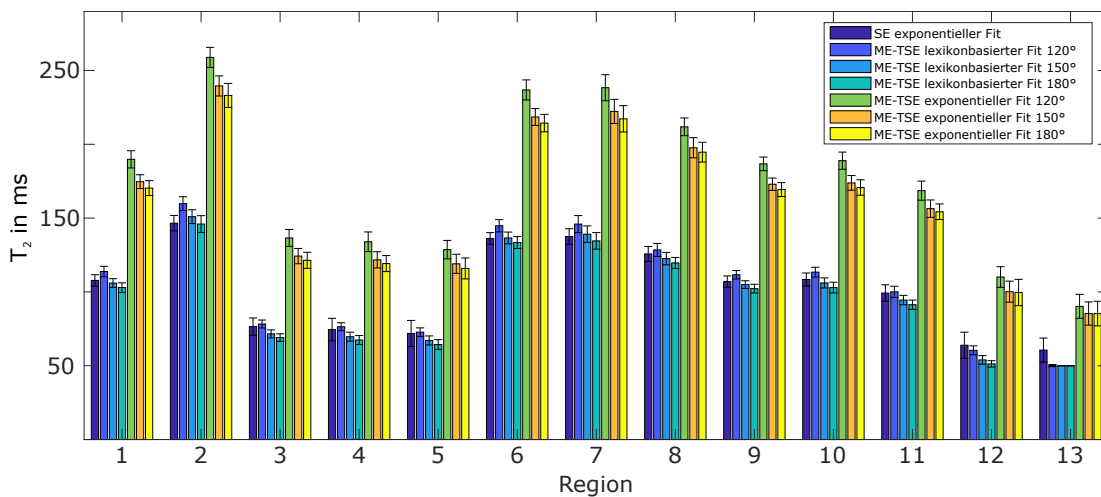


Abbildung 4.4: Auswertung der Phantommessungen bei 1,5 T aus Abbildung 4.3. Im Balkendiagramm sind Mittelwerte und Standardabweichungen für jede ROI dargestellt.

die Refokussierungswinkel 180° , 150° und 120° . Die relativen Fehler zwischen der lexikonbasierten Methode und dem Referenzwert betragen in gleicher Reihenfolge $(10, 1 \pm 10, 4) \%$, $(8, 3 \pm 9, 5) \%$ und $(8, 1 \pm 7, 6) \%$. Die Abweichungen vom Referenzwert treten vor allem in Bereichen mit kurzer T_2 -Relaxationszeit im Bereich von $T_2 = 50$ ms auf, was den Regionen #3-5, #12 und #13 entspricht. Bedingt durch die lange Echozeit des dritten Echos von 273 ms ist hier nur noch wenig Signal vorhanden. Dies führt zu einem starken Einfluss von Rauschen, was die Zuordnung der Echointensitäten zum Lexikon fehleranfällig macht. Es zeigt sich zusätzlich zu den deutlich geringeren Abweichungen im Vergleich zum monoexponentiellen Fit eine nur kleine Abhängigkeit vom verwendeten Refokussierungswinkel. Die Messzeit hat sich durch

die Verwendung der ME-TSE-Sequenz von ursprünglich über 37 min für die SE-Sequenz auf unter 2 min verkürzt.

Die Auswertung der einzelnen ROIs aus Abbildung 4.3 H mit Mittelwert und Standardabweichung ist in Abbildung 4.4 dargestellt. Hier zeigen sich nochmals die geringen Abweichungen der lexikonbasierten Methode im Vergleich zum exponentiellen Fit der ME-TSE-Daten. Für die lexikonbasierte Methode stimmen die Relaxationszeiten für alle Anregungswinkel innerhalb der Standardabweichung miteinander und mit dem Referenzwert überein.

Messung bei 7 Tesla

Die Ergebnisse der Messungen bei einer Feldstärke von 7 Tesla sind in den Abbildungen 4.5 und 4.6 dargestellt. Bei dieser Messung wurden außerdem die Inhomogenitäten des B_1 -Feldes in die Simulationen mit einbezogen, da das Anregungsfeld bei 7 Tesla stark inhomogen ist, wie in Abbildung 4.5 F zu erkennen ist. Abbildung 4.5 A zeigt die Referenzwerte, welche mit einer Spinechosequenz aufgenommen wurden. Die Ergebnisse der lexikonbasierten Methode

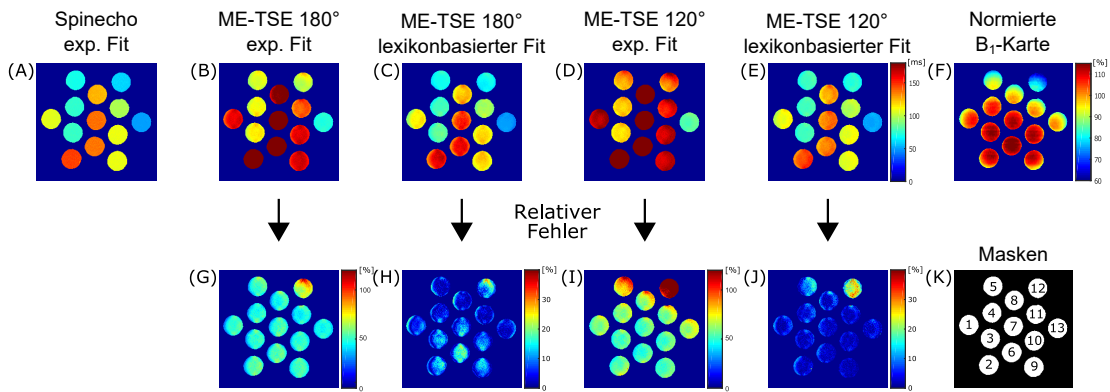


Abbildung 4.5: Rekonstruierte T_2 -Karten des Relaxationsphantoms bei 7 T. (A) Referenzkarte berechnet aus der SE Sequenz mittels exponentiellem Fit. (B) Monoexponentieller Fit der ME-TSE Daten mit 180° Refokussierungswinkel. (C) Lexikonbasierte Rekonstruktion der ME-TSE Daten. (D) Monoexponentieller Fit der ME-TSE Daten mit 120° Refokussierungswinkel. (E) Lexikonbasierte Rekonstruktion der ME-TSE Daten. (F) Normierte B_1 -Karte. (G-J) Fehler der unterschiedlichen Rekonstruktionsmethoden relativ zum Referenzwert aus (A). (K) Masken für die statistische Auswertung der T_2 -Zeiten. Modifiziert nach [EFS⁺19].

sind in Abbildung 4.5 C+E dargestellt. Die mittlere Abweichung (Abbildung 4.5 G-J) bei einem Refokussierungswinkel von 120° kann auf $(5, 4 \pm 5, 8) \%$ durch den Einsatz der neuen Rekonstruktionsmethode reduziert werden. Bei einem Refokussierungswinkel von 180° verringerte sich die mittlere Abweichung auf $(7, 2 \pm 5, 8) \%$. Es lässt sich erkennen, dass der Fehler bei einem monoexponentiellen Fit der ME-TSE Daten bei kleinerem Refokussierungswinkel $\alpha = 120^\circ$ stärker ausgeprägt ist. Die Amplitude des B_1 -Feldes variiert in diesen Messungen stark, in ROI #6 ist B_1 über 130 %, in ROI #12 unter 70 % des Sollwertes. In Abbildung 4.6 sind die quantitativen Ergebnisse der einzelnen ROIs dargestellt. Die Ergebnisse des Referenzwertes und der vorgestellten Methode stimmen für die meisten Regionen innerhalb der Standardabweichungen überein. Beim monoexponentiellen Fit der ME-TSE Daten zeigt sich deutlich, dass

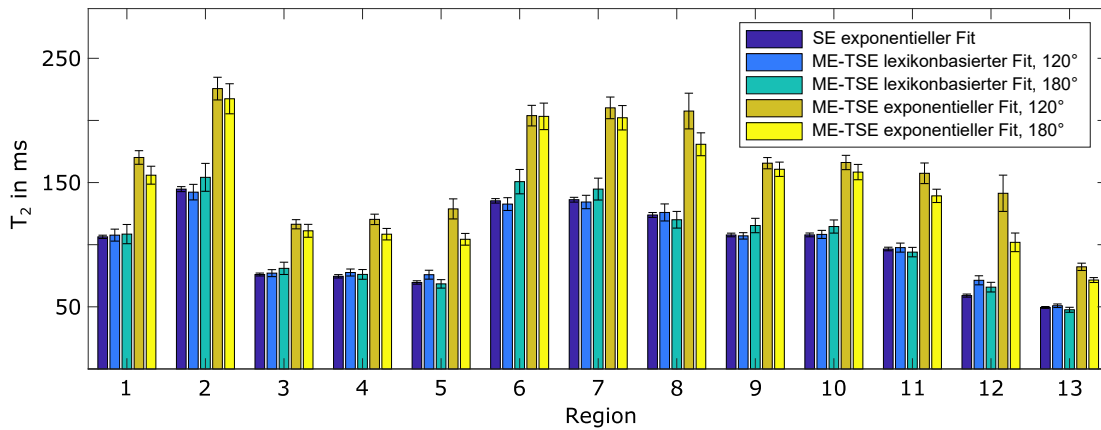


Abbildung 4.6: Auswertung der Phantommessungen aus Abbildung 4.5. Im Balkendiagramm sind Mittelwerte und Standardabweichungen für jede Maske dargestellt. Modifiziert nach [EFS⁺19].

bei einem Refokussierungswinkel von 120° die Überschätzung der T_2 -Relaxationszeit größer ist als bei einem Refokussierungswinkel von 180° . Die lexikonbasierte Methode hingegen zeigt bei beiden Refokussierungswinkeln ähnlich gute Ergebnisse.

Einfluss der T_1 -Relaxationszeit

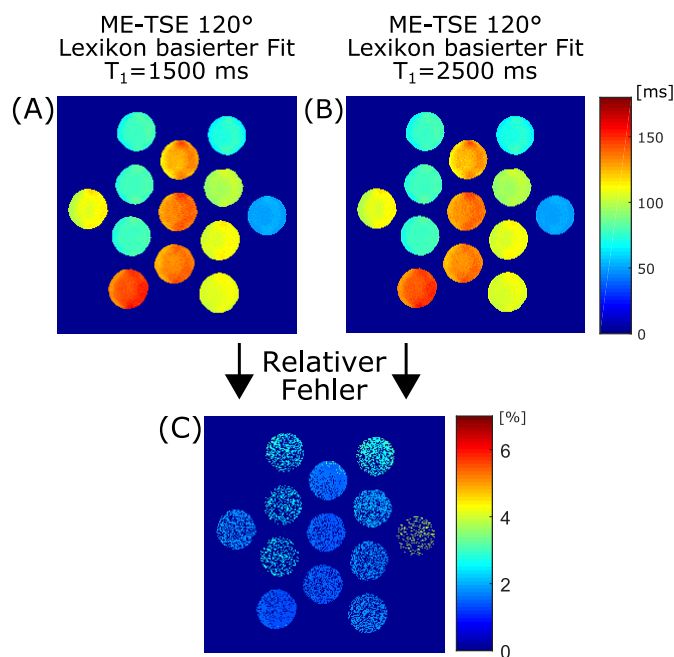


Abbildung 4.7: (A,B) Rekonstruierte T_2 -Karten für unterschiedliche Lexika mit verschiedenen T_1 -Zeiten. (C) Relativer Fehler zwischen den rekonstruierten T_2 -Werten der verschiedenen Lexika. Modifiziert nach [EFS⁺19].

In den oben gezeigten Simulationen wurde der Einfluss der T_1 Relaxationszeit vernachlässigt und die Zerfallskurven mit einer festen T_1 -Relaxationszeit simuliert, um die Dimensionalität des Lexikons nicht weiter zu erhöhen. Um eine Abschätzung über den Einfluss der

T_1 -Zeiten auf die rekonstruierten T_2 -Karten zu erhalten, sind in Abbildung 4.7 die Unterschiede zwischen den Rekonstruktionen mit zwei unterschiedlichen longitudinalen Relaxationszeiten gezeigt. Der relative Fehler zwischen beiden Varianten ist geringer als 3 % im gesamten Bildbereich. Zur Abschätzung der im Phantom vorhandenen T_1 -Relaxationszeiten

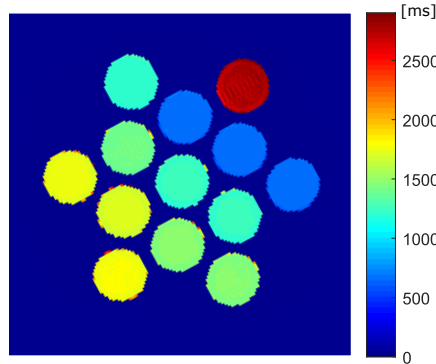


Abbildung 4.8: T_1 -Karte des verwendeten Relaxationsphantoms bei einer Feldstärke von 7 T. Modifiziert nach [Fla19].

ist in Abbildung 4.8 eine Karte der T_1 -Zeiten dargestellt. Die gemessenen T_1 -Werte liegen im Bereich $650 \text{ ms} < T_1 < 2800 \text{ ms}$. Vergleicht man die ROIs der T_2 -Karten, welchen verschiedene T_1 -Zeiten zugrunde liegen, so lässt sich keine Abhängigkeit der T_2 -Werte von der T_1 -Relaxationszeit erkennen. Lediglich in Region #12, welche die längste T_1 -Zeit aufweist, gibt es Abweichungen.

4.1.3 *In vivo* Messungen

Exemplarisch sind die Ergebnisse der *in vivo* Messung für Proband 4 in Abbildung 4.9 dargestellt. In fast allen Hirnregionen sind die Abweichungen zwischen der SE-Referenz und der vorgestellten ME-TSE Methode geringer als 10 %. Im Bereich des Frontallappens (roter Pfeil in Abbildung 4.9 D) ist das tatsächliche B_1 -Feld auf unter 30 % seines Sollwertes abgefallen. Hierdurch kommt es zu einem geringen Signal und entsprechend großem Signal-zu-Rausch-Verhältnis und großen Fehler in diesem Bereich. Artefakte durch Bewegung und Blutfluss in den Hirngefäßen sorgen in weiteren Hirnbereichen für größere Abweichungen, die aber ihre Ursache nicht in der vorgestellten Rekonstruktionsmethode haben (weißer Pfeil in Abbildung 4.9 A+E), sondern in der langen Messzeit der SE-Sequenz begründet sind. Im Gegensatz zum exponentiellen Fit der ME-TSE Daten (Abbildung 4.9 C), zeigt die lexikonbasierte Methode nur eine minimale Abhängigkeit der gemessenen Relaxationszeiten von der Stärke des B_1 -Feldes, da dieser Effekt bereits im simulierten Lexikon berücksichtigt wurde. Der exponentielle Fit weist Fehler zwischen 40 % und 100 % in Regionen mit sehr geringem B_1 auf. Die Mittelwerte und Standardabweichungen für die in Abbildung 4.9 G gezeigten Hirnregionen sind in Abbildung 4.10 zusammengefasst. Auch für die *in vivo* Messungen stimmen die Werte der SE-Referenz und der lexikonbasierten Methode innerhalb der Fehler überein. Die Messwerte sind im Vergleich der vier Probanden konsistent und weisen keine Ausreißer auf. Die Mittel-

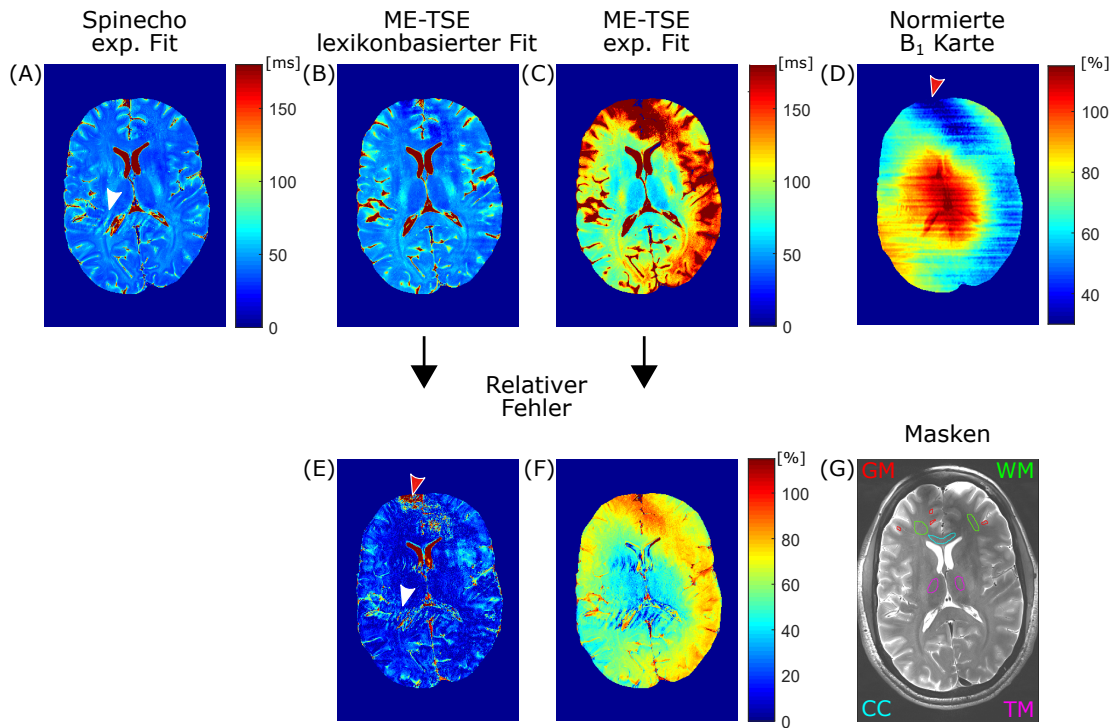


Abbildung 4.9: T_2 -Karten der *in vivo* Messung eines gesunden Probanden. (A) Referenzkarte berechnet aus der SE-Sequenz mittels exponentiellem Fit. (B) Lexikonbasierte Rekonstruktion der ME-TSE Daten. (C) Monoexponentieller Fit der ME-TSE Daten mit 120° Refokussierungswinkel. (D) Normierte B_1 -Karte. (E,F) Fehler der beiden Rekonstruktionsmethoden relativ zum Referenzwert aus (A). (G) Masken für die Regionen in der grauen Substanz („GM“, rot), in der weißen Substanz („WM“, grün), im Thalamus („TM“, magenta) und im Corpus Callosum („CC“, blau). Modifiziert nach [EFS⁺ 19].

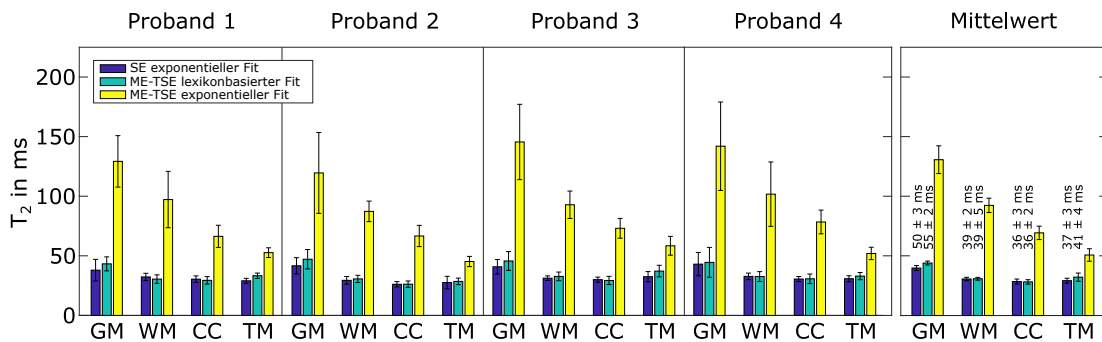


Abbildung 4.10: Auswertung der Probandenmessungen von vier gesunden Probanden. Dargestellt sind Mittelwerte und Standardabweichungen für die einzelnen Probanden, sowie für das gesamte Kollektiv. Modifiziert nach [EFS⁺ 19].

werte über alle Probanden sind mit der Referenzmessung innerhalb des Fehlers vereinbar, der exponentielle Fit der ME-TSE Daten zeigt sehr starke Abweichungen.

4.2 Einfluss von sphärischen Partikeln auf die R_2^* -Relaxationsrate

Teile des folgenden Abschnitts wurden bereits als Manuskript unter dem Titel „On the influence of two coexisting species of susceptibility-producing structures on the R_2^* relaxation rate“ zur Publikation in der Zeitschrift Magnetic Resonance Imaging (MRI) eingereicht und befinden sich im Peer-Review-Prozess [EBLS20]. Wenn nicht abweichend gekennzeichnet, werden Teile dieses Manuskriptes sinngemäß wiedergegeben.

4.2.1 Simulationen ohne den Einfluss von Diffusion

Die Ergebnisse der Simulationen für die Änderung der Relaxationsrate ΔR_2^* ohne den Einfluss von Diffusionseffekten sind in Abbildung 4.11 dargestellt. Exemplarisch wurde hier eine Feldstärke von 7 T, ein Volumenanteil von 0.0073 und ein Partikelradius von 10 μm gewählt. Für

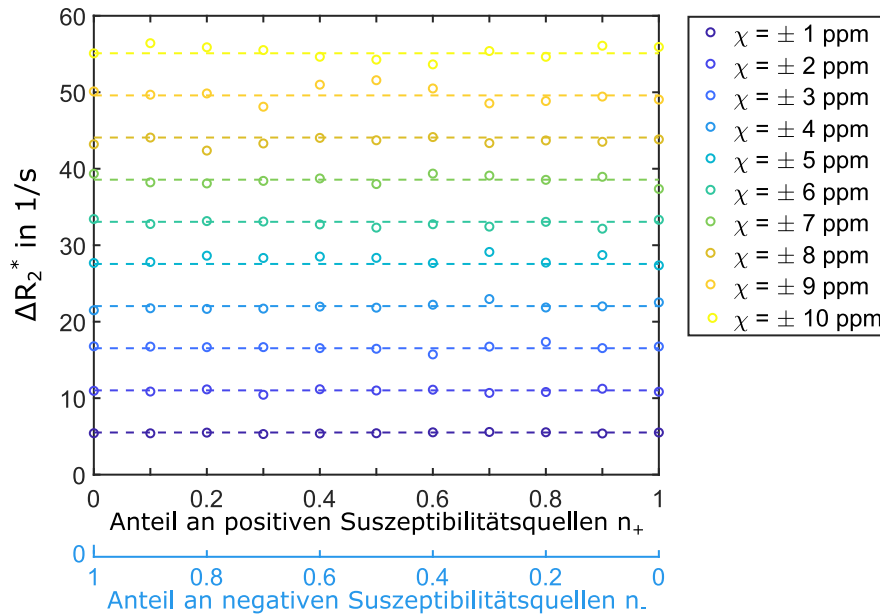


Abbildung 4.11: Änderung der Relaxationsrate ΔR_2^* unter Vernachlässigung des Einflusses von Diffusionseffekten. Auf der Abszisse sind verschiedene Mischungsverhältnisse zwischen Kugeln mit negativer Suszeptibilität (ganz links) und Kugeln mit positiver Suszeptibilität (ganz rechts) aufgetragen. Exemplarisch sind die Simulationsergebnisse für eine Feldstärke von 7 T und einen Partikelradius von 10 μm dargestellt.

verschiedene Suszeptibilitätsdifferenzen zwischen den Kugeln und der Umgebung stimmen die simulierten Werte (Kreise) für die Änderung der Relaxationszeit ΔR_2^* mit der analytischen Lösung des Static-dephasing-Regimes (SDR, gestrichelte Linien) überein. In Abbildung 4.12 sind die Ergebnisse einer Simulation mit unterschiedlichen Partikelgrößen mit einer Suszeptibilität von $\chi = 4.05$ ppm, bei sonst unveränderten Parametern, dargestellt. Die simulierten Relaxationszeiten stimmen mit der Theorie im SDR ebenfalls überein und sind unabhängig von der Partikelgröße. Eine Abhängigkeit vom Anteil der Partikel mit positiver und negativer Suszeptibilität innerhalb des Simulationsvolumens ist ebenfalls nicht zu beobachten.

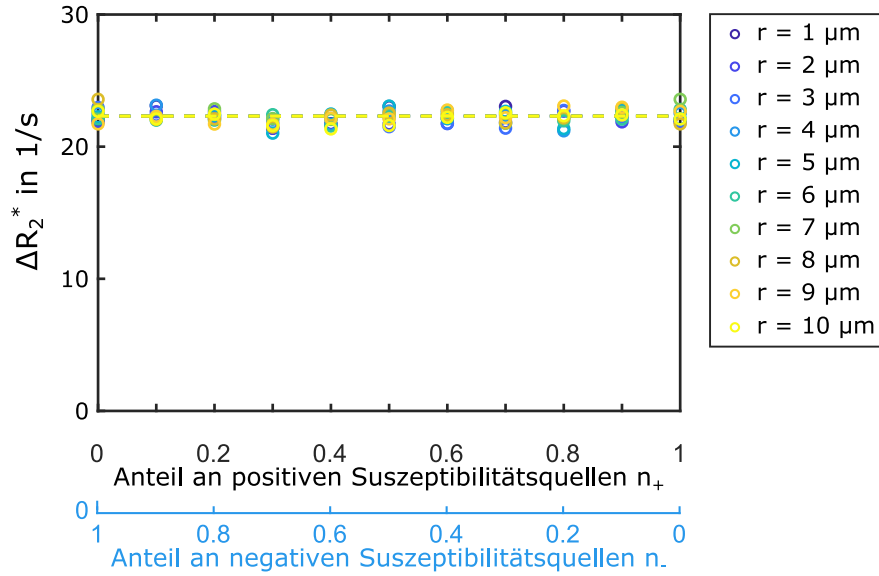


Abbildung 4.12: Änderung der Relaxationsrate ΔR_2^* ohne den Einfluss von Diffusionseffekten. Auf der Abszisse sind verschiedene Mischungsverhältnisse zwischen Kugeln mit negativer Suszeptibilität (ganz links) und Kugeln mit positiver Suszeptibilität (ganz rechts) aufgetragen. Exemplarisch sind die Simulationsergebnisse für eine Feldstärke von 7 T und verschiedene Partikelgrößen dargestellt.

4.2.2 Simulationen mit Einfluss von Diffusion

Wird der Einfluss von Diffusionseffekten mit in die Simulationen der Änderung der Relaxationszeit einbezogen, so wird ΔR_2^* abhängig von der Partikelgröße. Abbildung 4.13 zeigt die Ergebnisse bei einer Feldstärke von 3 T. Mit steigendem Volumenanteil η nimmt die Änderung der Relaxationsrate ΔR_2^* zu. Für kleine Kugelradien nimmt ΔR_2^* für alle Volumenverhältnisse ab. In dem in Abbildung 4.13 gezeigten Fall erreicht ΔR_2^* bei einem Radius von etwa 6 μm ein Plateau, in dem ΔR_2^* dem Wert ohne Diffusion, also dem SDR entspricht. Für jedes Volumenverhältnis sind weitere fünf Kurven gezeigt, die unterschiedliche Verhältnisse von Kugeln positiver und negativer Suszeptibilität darstellen. Über den gesamten Bereich von Kugelradien zeigt sich kein Einfluss der verschiedenen Mischungsverhältnisse auf die Änderung der Relaxationsrate ΔR_2^* .

Die Lage des Plateaubereiches ist abhängig von der Feldstärke B_0 , der Diffusionskonstante D und dem Suszeptibilitätsunterschied $\Delta\chi$ zwischen den Kugeln und dem umgebenden Medium. Die Änderung der Relaxationsrate ΔR_2^* lässt sich auch allgemein über dem normierten Partikelradius auftragen. Hierbei hat der normierte Partikelradius die Form $\frac{R^2}{D} \gamma B_0 \Delta\chi$. Die Relaxationsrate lässt sich ebenfalls einheitenlos normieren und nimmt dann die Form $\Delta R_2^* / (\eta \gamma B_0 \Delta\chi)$ an. Diese komprimierte Darstellung ist in Abbildung 4.14 zu sehen und gilt für alle sphärischen Partikel. Sowohl die Stärke des Relaxationseffektes, als auch die Radiusabhängigkeit lassen sich allgemein in Abhängigkeit der Parameter D , B_0 und $\Delta\chi$ beschreiben. Eine Vergrößerung des Diffusionskoeffizienten D staucht die Kurve entlang der Abszisse. Eine Vergrößerung der Feldstärke oder des Suszeptibilitätsunterschiedes zwischen Kugeln und

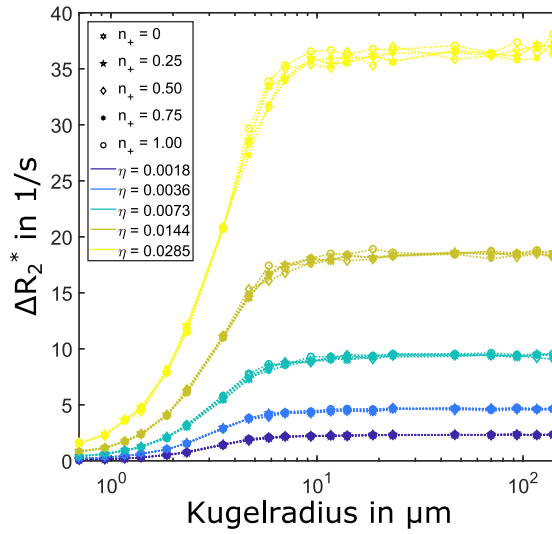


Abbildung 4.13: Wird der Einfluss von Diffusionseffekten berücksichtigt, so wird die Änderung der Relaxationsrate R_2^* abhängig von der Partikelgröße. Für große Partikel nähert sich ΔR_2^* dem Wert des SDR an.

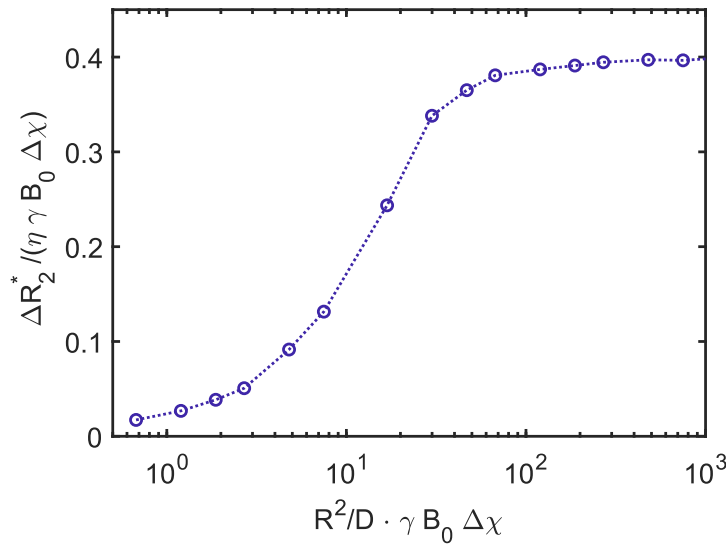


Abbildung 4.14: Allgemeine Darstellung der normierten Relaxationsrate $\Delta R_2^*/(\eta\gamma B_0\Delta\chi)$ aufgetragen über dem einheitenlosen normierten Partikelradius $\frac{R^2}{D}\gamma B_0\Delta\chi$

Umgebung führen sowohl zu einer Streckung entlang der Abszisse, als auch zu einer Vergrößerung des maximalen Relaxationseffektes.

4.2.3 Partikelgrößenverteilungen

Im vorangegangenen Abschnitt wurden lediglich Partikel mit einer bestimmten und einheitlichen Größe für die Simulationen verwendet. Um den Einfluss von Größenverteilungen mit unterschiedlicher Breite abschätzen zu können, sind in Abbildung 4.15 Simulationsergebnisse für nicht deltaförmige Verteilungen dargestellt. Die Simulationen sind rot dargestellt, das gezeigte Gitter entspricht einer Interpolation. Als Verteilungsfunktion wurde eine loga-

rhythmische Normalverteilung mit verschiedenen Verteilungsbreiten verwendet. In Abbildung

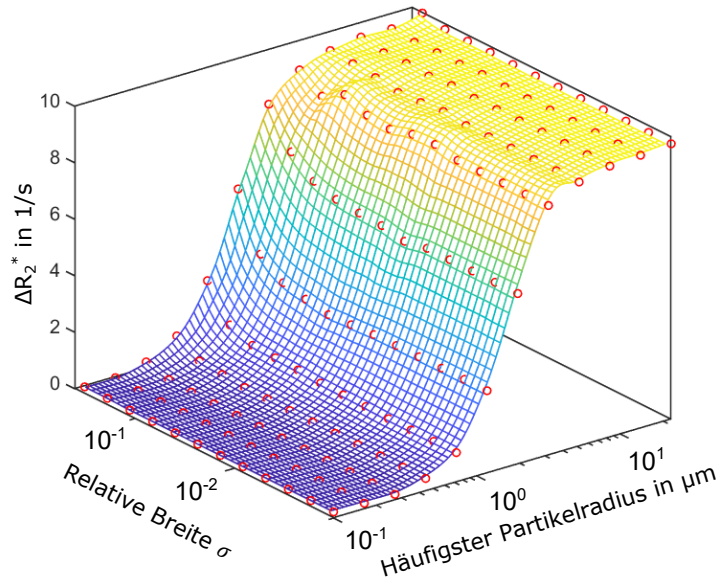


Abbildung 4.15: Einfluss der Partikelgrößenverteilung auf ΔR_2^* . Mit zunehmender relativer Breite der Verteilung steigt auch ΔR_2^* für sehr breite Verteilungen im Übergangsbereich zum SDR an. In allen anderen Fällen ist keine nennenswerte Abweichung der Relaxationsrate im Vergleich zu einer deltaförmigen Verteilung zu erkennen.

4.15 ist eine Kurvenschar zu sehen, bei der der Scharparameter, die relative Breite σ der Verteilung, variiert. Eine kleine relative Breite entspricht einer nahezu deltaförmigen Verteilung. Auf der Abszisse ist der häufigste Teilchenradius der jeweiligen Verteilung, der Modus, aufgetragen. Die Form der Relaxationskurve ist für die meisten Verteilungsbreiten nahezu unverändert im Vergleich zu einer deltaförmigen Verteilung. Lediglich für sehr breite Verteilungen ($\sigma > 0,1$) ist im Übergangsbereich zum SDR eine Vergrößerung von ΔR_2^* zu erkennen.

4.2.4 Phantommessungen

Zur Validierung der Simulationsergebnisse wurden Phantommessungen an den in Abschnitt 3.3.2 beschriebenen Phantomen durchgeführt. Abbildung 4.16 zeigt eine Karte des Diffusionskoeffizienten (ADC), um den Einfluss der Diffusion in den folgenden Messungen abschätzen zu können. Der Mittelwert des ADC innerhalb des Phantoms beträgt $(1,42 \pm 0,07) \mu\text{m}^2 \text{ms}^{-1}$. Auf dieser Grundlage wurde für die weiteren Simulationen ein Diffusionskoeffizient von $D = 1,4 \mu\text{m}^2 \text{ms}^{-1}$ angenommen.

Phantom mit Partikeln negativer Suszeptibilität

Abbildung 4.17 zeigt die Ergebnisse der Relaxationszeitbestimmung für das Phantom, welches mit Kalziumkarbonatpartikeln verschiedener Größe und Volumenanteilen, eingebettet in Gelatinegel, hergestellt wurde. Die Ergebnisse sind zeilenweise nach Feldstärke geordnet. In

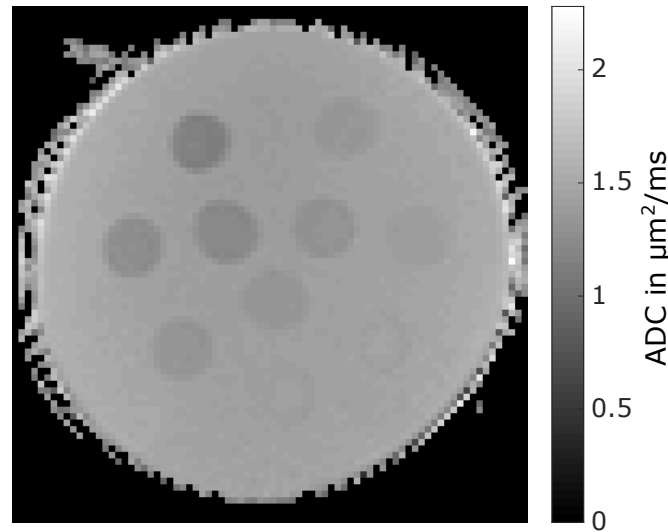


Abbildung 4.16: Apparent Diffusion Coefficient (ADC) des Kalziumkarbonat-Relaxationsphantoms. Exemplarisch ist die Messung bei einer Feldstärke von 3 T (Siemens Biograph mMR) dargestellt.

der ersten Spalte sind jeweils die Mittelwerte und Standardabweichungen der verschiedenen Phantombereiche mit unterschiedlichen Partikelradien und Volumenverhältnissen aufgetragen. Hier wurde zunächst bewusst auf die Darstellung der Simulationsergebnisse verzichtet, um eine unvoreingenommene Darstellung der Ergebnisse zu gewährleisten. In der zweiten Spalte wurden zusätzlich die simulierten Kurven zusammen mit den Messergebnissen abgebildet, um diese vergleichen zu können. Die dritte Spalte zeigt coronare Schichten jeweils aus der Mitte des Phantoms.

Für die Messungen bei 1,5 T ist in Abbildung 4.17 A der Anstieg von ΔR_2^* mit größer werdendem Partikelradius erkennbar. Ebenfalls ist der lineare Zusammenhang zwischen ΔR_2^* und dem Volumenverhältnis für alle drei Partikelgrößen erkennbar. Im Vergleich mit den simulierten Relaxationskurven in Abbildung 4.17 B zeigt sich, dass selbst die Partikel mit dem größten Radius noch nicht ganz im Plateaubereich liegen. Für die kleinsten Partikelradien gibt es eine deutliche Abweichung der Messwerte nach oben im Vergleich zur Simulation, gleichzeitig zeigt aber auch die ΔR_2^* -Karte in Abbildung 4.17 C Inhomogenitäten und Rauscheffekte. In Abbildung 4.17 D-I sind die Ergebnisse aus den beiden Messungen bei 3 T an unterschiedlichen Tomographen dargestellt. Wiederum ist der Anstieg von ΔR_2^* mit steigendem Partikelradius zu erkennen. Die VOI mit dem größten Partikelradius liegt bei dieser Feldstärke bereits im Plateaubereich des SDR. Vergleicht man die Proben mit verschiedenen Volumenanteilen, so nimmt die Abweichung zwischen Messung und Simulation mit steigendem Volumenanteil und größerem Partikelradius zu. Zwischen den Messungen an beiden Scannern bei 3 T ist innerhalb der Fehler kein Unterschied zu erkennen. Die Messungen bei 7 T zeigen ähnliche Ergebnisse, welche in Abbildung 4.17 J-L dargestellt sind. Bedingt durch die hohe Feldstärke liegen hier sowohl die Probe mit dem größten als auch mit dem mittleren Partikelradius im Plateaubereich. Ebenfalls zeigt sich eine größer werdende Abweichung zwischen Messung und Theorie für große Volumenanteile von Kalziumkarbonat in der Probe.

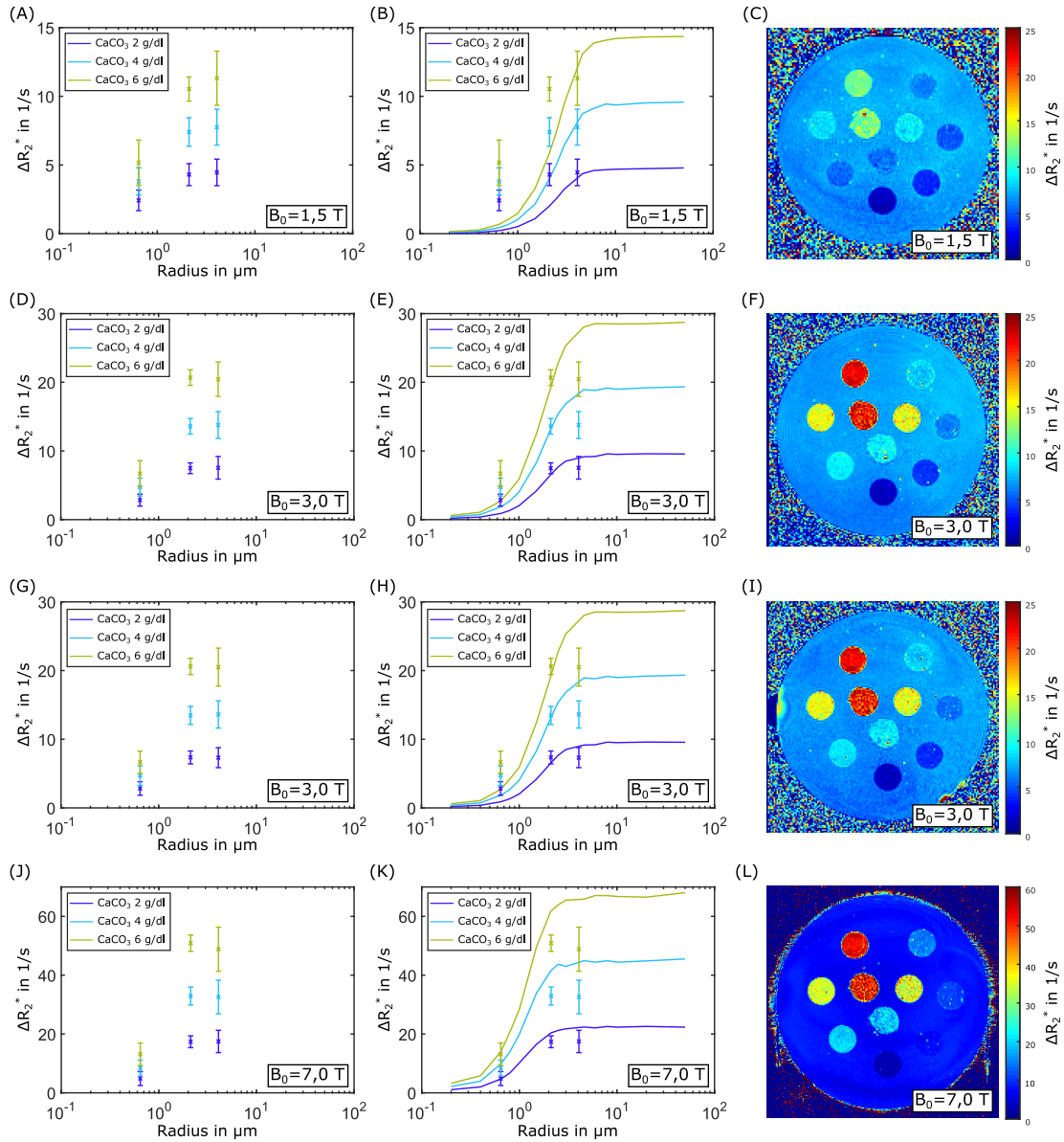


Abbildung 4.17: Ergebnisse der Bestimmung von ΔR_2^* im Phantom mit Partikeln negativer Suszeptibilität bei verschiedenen Feldstärken. Die Messungen bei den Feldstärken 1,5 T, 3 T und 7 T sind zeilenweise angeordnet. In der ersten Spalte sind die Mittelwerte und Standardabweichungen aus der Auswertung der unterschiedlichen VOIs dargestellt. In der zweiten Spalte sind zusätzlich die Simulationskurven für die entsprechenden Partikelgrößen und Volumenanteile abgedruckt. In der letzten Spalte ist jeweils ein coronarer Schnitt der ΔR_2^* -Karten für jede Feldstärke dargestellt.

Phantom mit Partikeln positiver Suszeptibilität

Analog zur Zusammenstellung der Ergebnisse des Kalkphantoms in Abschnitt 4.2.4 sind die Ergebnisse der Messung des Phantoms, welches das paramagnetische Wolframcarbid enthält, in Abbildung 4.18 zusammengefasst. In der ersten Spalte sind die Mittelwerte und Standardabweichungen der verschiedenen Proben für alle Feldstärken dargestellt. Der Trend zu einem größeren ΔR_2^* mit steigendem Volumenanteil und größerem Partikelradius ist bei allen Feldstärken zu erkennen. Im Vergleich der Messwerte mit den Simulationsergebnissen in der

zweiten Spalte von Abbildung 4.2.4 ist zu erkennen, dass es teils erhebliche Abweichungen zwischen den Messwerten und der Simulation gibt. Bei einer Feldstärke von 1,5 T zeigt sich, ähnlich wie im vorigen Kapitel, eine große Abweichung für die kleinste Partikelgröße. Die restlichen Messwerte sind bei der Messung bei 1,5 T im Rahmen der Standardabweichung mit der Simulation vereinbar. Verglichen mit den Simulationsergebnissen zeigt sich für die

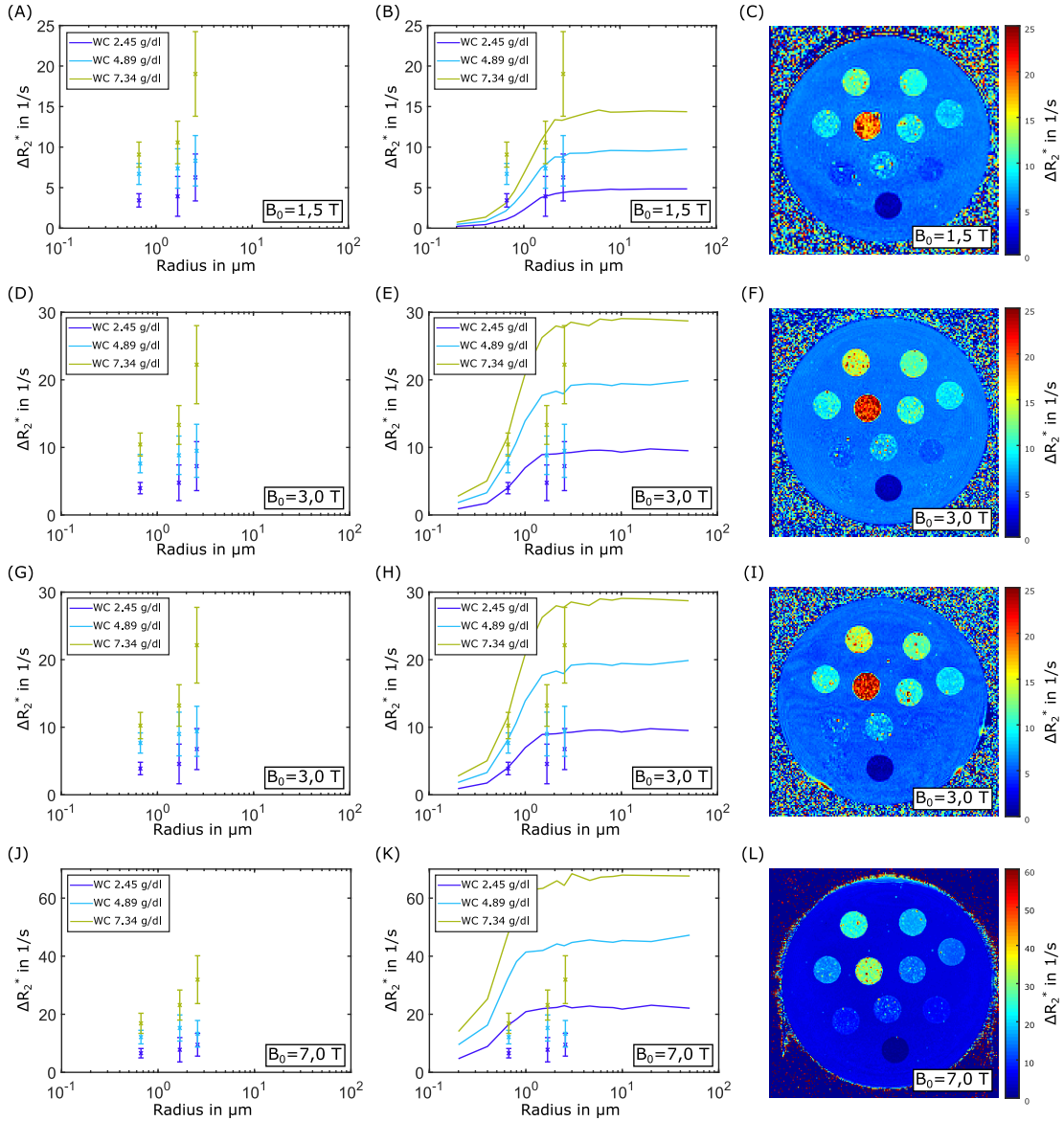


Abbildung 4.18: Ergebnisse der Bestimmung von ΔR_2^* am Wolframcarbidphantom bei verschiedenen Feldstärken. Die Messungen bei den Feldstärken 1,5 T, 3 T und 7 T sind zeilenweise zusammengefasst. In der ersten Spalte sind die Mittelwerte und Standardabweichungen aus der Auswertung der unterschiedlichen VOIs dargestellt. In der zweiten Spalte sind zusätzlich die Simulationen für die entsprechenden Partikelgrößen und Volumenanteile abgedruckt. In der letzten Spalte ist jeweils ein coronaler Schnitt der ΔR_2^* -Karten für jede Feldstärke dargestellt.

Messung bei höheren Feldstärken für alle Proben eine deutliche Abweichung. So steigt die Relaxationsrate in der Messung bei 7 T beispielsweise nur gering an im Vergleich zur Messung bei 3 T. Die Theorie sagt eine Erhöhung der Relaxationsrate um den Faktor $\frac{7}{3}$ in diesem

Fall vorher. Die ΔR_2^* -Karten in der dritten Spalte zeigen eine deutlich heterogenere Struktur im Vergleich zu den Messungen aus Abschnitt 4.2.4.

Mischungsphantom

Die in Abbildung 4.19 dargestellten Ergebnisse beschreiben das in Abschnitt 3.3.2 vorgestellte Relaxationsphantom, welches Mischungen aus Kalziumkarbonat und Wolframcarbid in unterschiedlichen Volumenverhältnissen enthält. Jeweils wurde nur die größte verfügbare Partikelgröße genutzt, um die Messungen bei allen Feldstärken möglichst im SDR durchführen zu können. In der ersten Spalte von Abbildung 4.20 sind die Messwerte zusammen mit der Standardabweichung aus den einzelnen Proben in dunkelblau dargestellt. Das für die jeweilige Feldstärke berechnete ΔR_2^* im SDR ist in türkis aufgetragen. Dabei entsprechen die Zahlen von # 2 bis # 10 den Proberöhrchen innerhalb des Phantoms analog zu der Nummerierung in Abbildung 3.4. Für die Messung bei einer Feldstärke von 1,5 T stimmen die Messwerte mit den theoretischen Vorhersagen für alle ROIs überein. Die ROIs #2 und #3 enthalten nur Wolframcarbid, die Proben #6 und #7 nur Kalziumkarbonat. Die restlichen Proben enthalten Gemische aus beiden Partikelarten. Für die Messungen bei einer Feldstärke von 3 T zeigen sich die in Abschnitt 4.2.4 bereits beschriebenen Abweichungen bei den Phantomen, welche Wolframcarbidpartikel enthalten. Dies sind insbesondere die Proben #2 und #3, welche nur Wolframcarbid enthalten, und die Proben #4,#5,#8-#10, welche zu Teilen aus Wolframcarbid bestehen. Dies zeigt sich auch bei der Messung bei 7 T, bei der alle Proben mit Wolframcarbid im Experiment eine deutlich zu niedrige Relaxationsrate aufweisen.

Zum Vergleich wurden die Messungen auf Selbstkonsistenz überprüft. Hierzu wurden die zu erwartenden Relaxationsraten in den VOIs, welche Mischungen aus Kalziumkarbonat und Wolframcarbid enthalten (#4, #5, #8-#10), aus der Summe der Messergebnisse aus den Bereichen #2, #3, #6 und #7 berechnet. Bei einer in sich konsistenten Messung sollte in diesem Fall für die Relaxationsrate $\Delta R_2^*(i)$ in der VOI i gelten:

$$\Delta R_2^*(4) = \Delta R_2^*(2) + \Delta R_2^*(6) \quad (4.1a)$$

$$\Delta R_2^*(5) = \Delta R_2^*(3) + \Delta R_2^*(7) \quad (4.1b)$$

$$\Delta R_2^*(8) = \frac{1}{2}(\Delta R_2^*(2) + \Delta R_2^*(7)) \quad (4.1c)$$

$$\Delta R_2^*(9) = \Delta R_2^*(2) + \Delta R_2^*(7) \quad (4.1d)$$

$$\Delta R_2^*(10) = \Delta R_2^*(3) + \Delta R_2^*(6) \quad (4.1e)$$

In Abbildung 4.20 sind nochmals die tatsächlich gemessenen Ergebnisse in blau dargestellt, die, wie zuvor beschrieben, zu erwartenden Relaxationsraten in türkis. Die zur Berechnung der Relaxationsraten der Mischungen genutzten Werte sind grün dargestellt. Es zeigt sich, dass die Messwerte nun gut mit den erwarteten Werten aus der Summe der Relaxationsraten für die einzelnen Proben übereinstimmen.

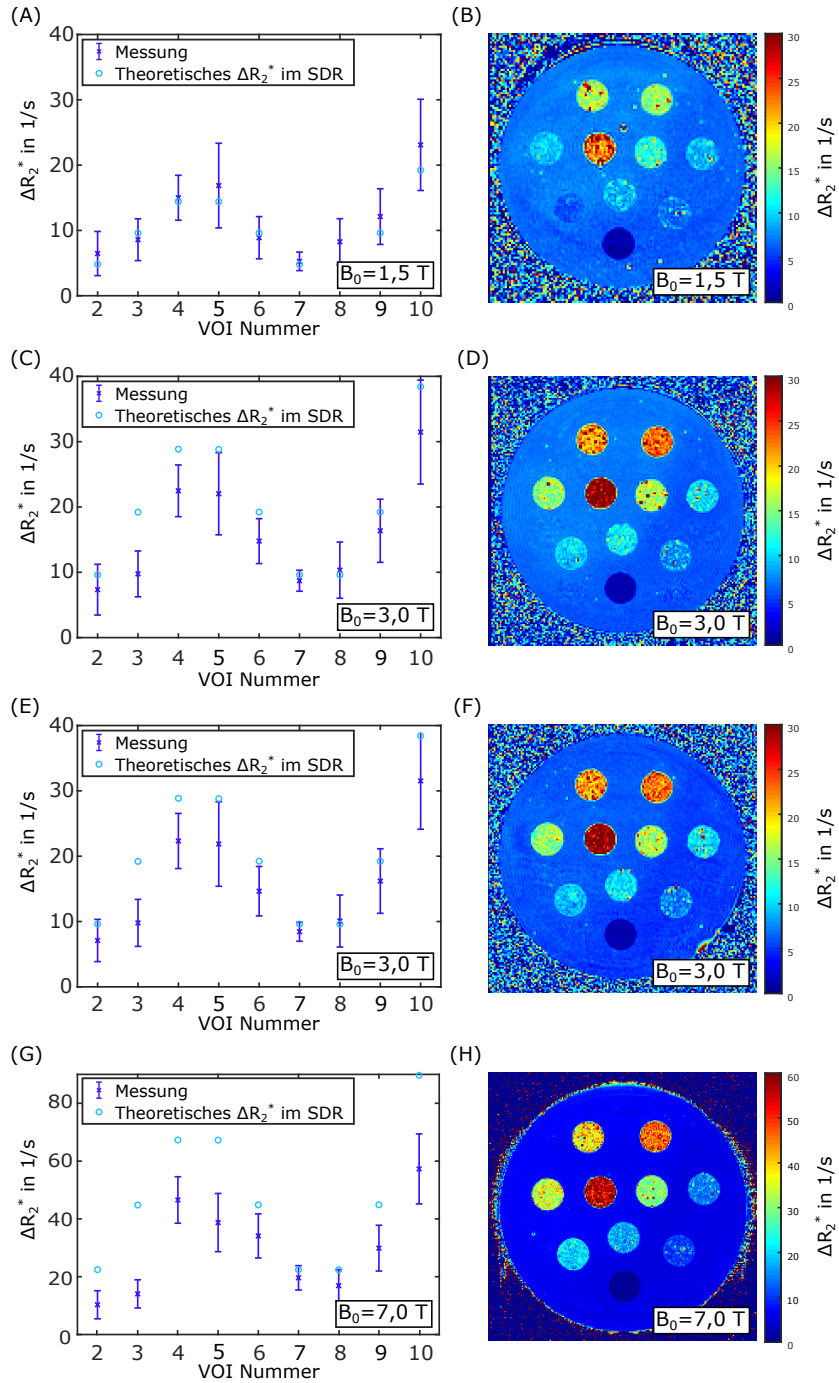


Abbildung 4.19: Ergebnisse der Bestimmung von ΔR_2^* am Mischungsphantom mit unterschiedlichen Volumenverhältnissen von Kalziumkarbonat und Wolframcarbid bei verschiedenen Feldstärken. Die Messungen bei den Feldstärken 1,5 T, 3 T und 7 T sind zeilenweise dargestellt. In der ersten Spalte sind die Mittelwerte und Standardabweichungen aus der Auswertung der unterschiedlichen VOIs zusammen mit den theoretisch im SDR berechneten Werten dargestellt. In der rechten Spalte ist jeweils ein coronarer Schnitt der ΔR_2^* -Karten für jede Feldstärke dargestellt.

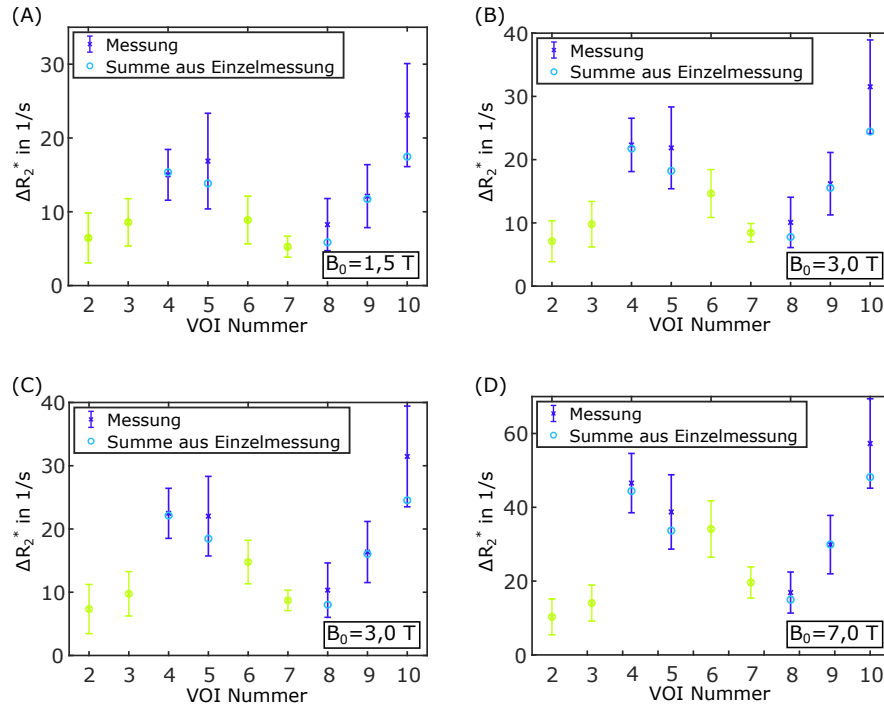


Abbildung 4.20: Vergleich der Mittelwerte für ΔR_2^* (blau) mit den zu erwartenden Werten (türkis) aus der Summe der Einzelmessungen gemäß den Gleichungen 4.1a. Die Einzelmessungen, welche für die Berechnung herangezogen wurden, sind grün markiert

4.2.5 Einfluss der T_1 -Relaxationszeit

Um einen Einfluss der T_1 -Relaxationszeit auf die Bestimmung von ΔR_2^* abschätzen zu können, wurden für beide Phantome mit Kalziumkarbonat und Wolframcarbid eine T_1 -Karte bei einer Feldstärke von 7 T erstellt. Abbildung 4.21 zeigt die Ergebnisse der T_1 -Kartierung für das Kalziumkarbonatphantom (4.21 A) und das Wolframcarbidphantom (4.21 B). Für beide

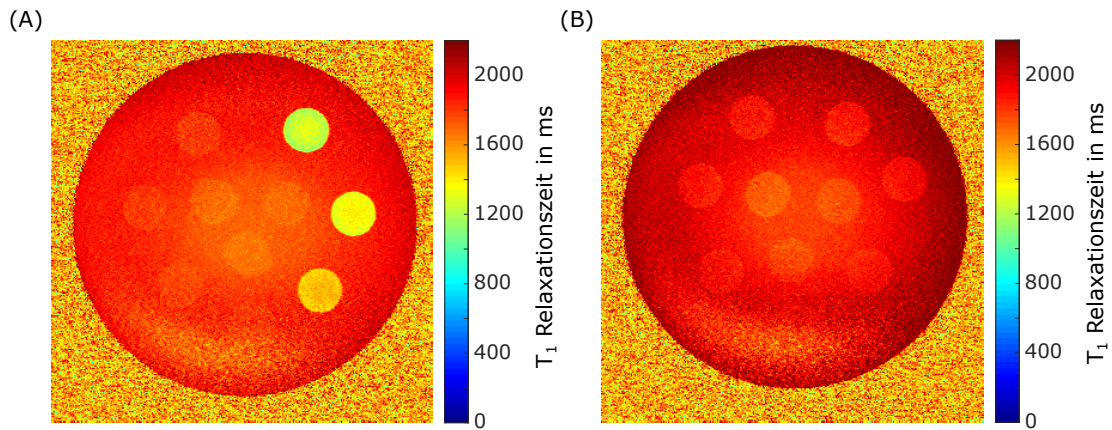


Abbildung 4.21: T_1 Relaxationszeiten für das Kalziumkarbonat-Phantom (A) und das Wolframcarbid-Phantom (B) bei einer Feldstärke von 7 T.

Phantome liegen die T_1 Relaxationszeiten im Bereich von etwa 1500 ms – 2200 ms. Auch innerhalb der Bereiche, in welchen die Partikel eingebettet sind, ergeben sich nur sehr geringe

Abweichungen der T_1 Relaxationszeiten im Vergleich zum umgebenden Agarosegel. Lediglich für die VOIs #2-#4 im Kalziumkarbonatphantom, welche die kleinsten Partikel enthalten, ist die T_1 Relaxationszeit vermindert.

4.2.6 Magnetometermessung

Die Ergebnisse der Magnetometermessung von Wolframcarbid sind in Abbildung 4.22 dargestellt. Die Magnetisierung der Probe ist über der angelegten magnetischen Feldstärke auf-

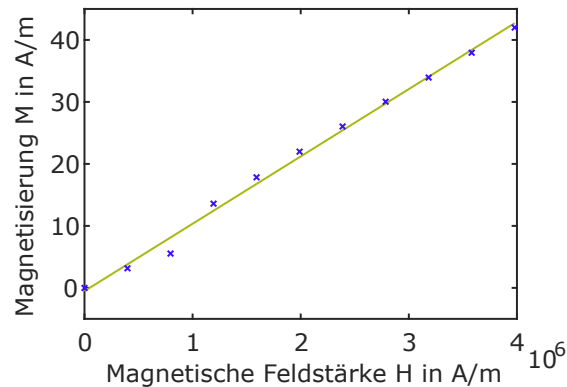


Abbildung 4.22: Ergebnisse der Magnetometermessung von Wolframcarbid. Die Messwerte der Magnetisierung (blau) der Probe ist gegen die magnetische Feldstärke aufgetragen. Die Ausgleichsgerade, aus deren Steigung die Suszeptibilität bestimmt werden kann, ist in grün dargestellt.

getragen. Über den gesamten Messbereich zeigt sich ein linearer Zusammenhang zwischen magnetischer Feldstärke und der gemessenen Magnetisierung (blau). Zur Bestimmung der magnetischen Suszeptibilität wurde eine Ausgleichsgerade an die Datenpunkte angepasst. Diese ist in grün dargestellt. Aus deren Steigung ergibt sich eine magnetische Suszeptibilität der Wolframcarbidprobe von $\chi_{WC} = +10,9 \pm 0,6$ ppm.

4.3 Additivität der Suszeptibilität und Einfluss von Mikrostruktur

4.3.1 Vergleich der QSM-Rekonstruktionsmethoden

Zur Überprüfung der Qualität der Spulenkombination und deren Einfluss auf die Berechnung der Suszeptibilitätskarten wurden diese mit einem Ansatz zur Berechnung der Suszeptibilitätskarten aus Einzelkanaldaten verglichen. Da die herstellereigenen Algorithmen zur

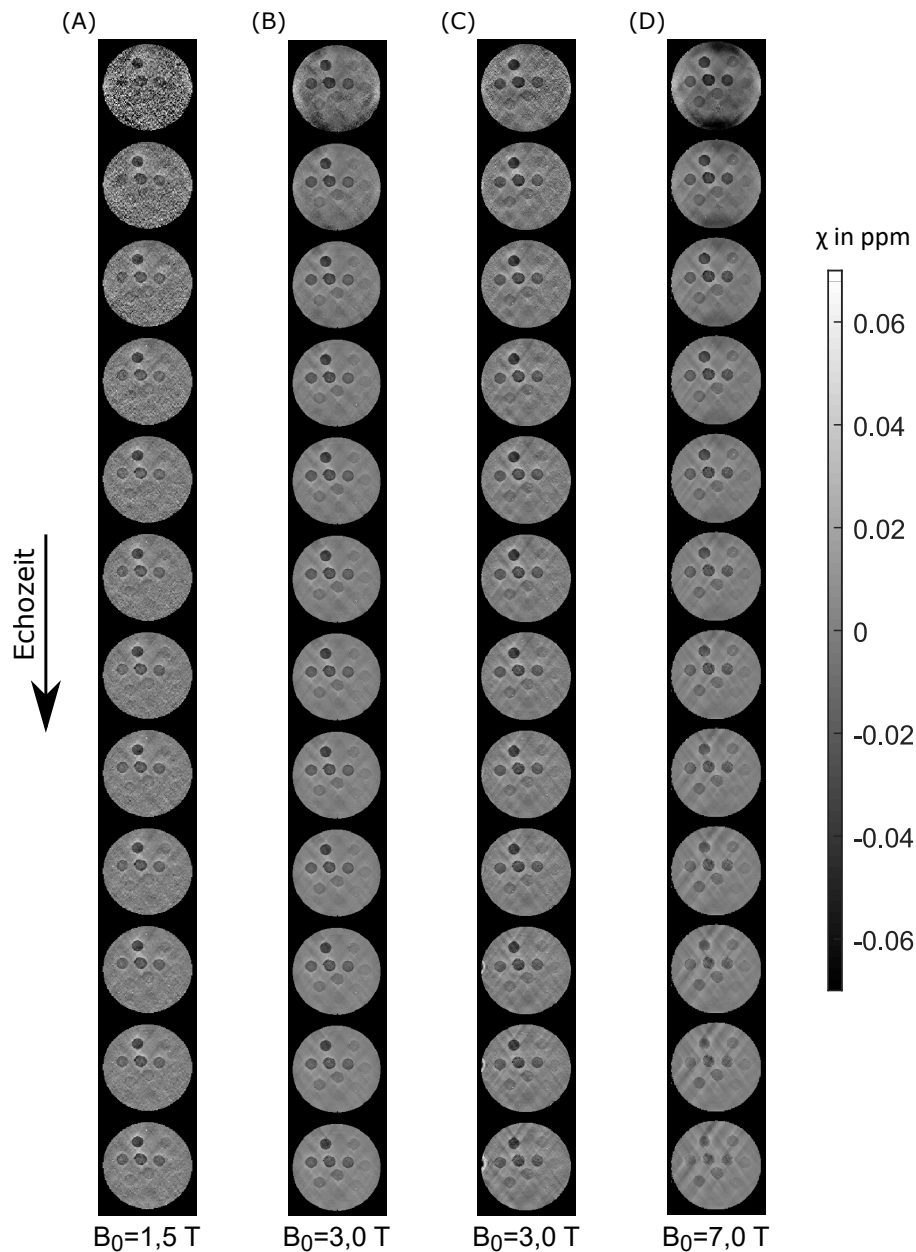


Abbildung 4.23: Rekonstruktion der Suszeptibilitätswerte aus den Einzelkanaldaten für das Kalkphantom. Die Spalten entsprechen den verschiedenen Feldstärken: (A) Messung bei 1,5 T am SIEMENS Symphony, (B) Messung bei 3 T am SIEMENS PRISMA, (C) Messung bei 3 T am SIEMENS Biograph mMR, (D) Messung bei 7 T am SIEMENS Magnetom 7T. Von oben nach unten sind in aufsteigender Reihenfolge die unterschiedlichen Echozeiten dargestellt.

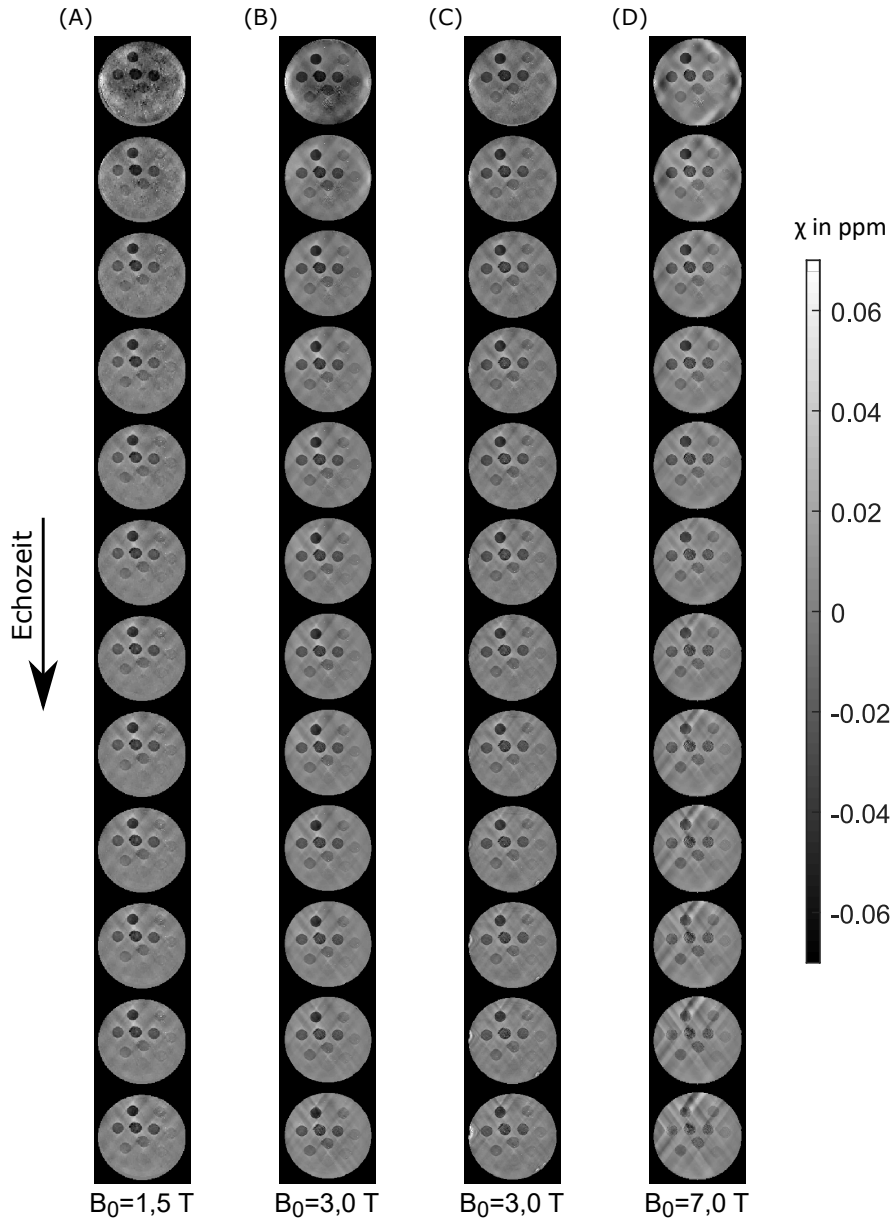


Abbildung 4.24: Rekonstruktion der Suszeptibilitätswerte aus den kombinierten Spulendaten für das Kalkphantom. Die Spalten entsprechen den verschiedenen Feldstärken: (A) Messung bei 1,5 T am SIEMENS Symphony, (B) Messung bei 3 T am SIEMENS PRISMA, (C) Messung bei 3 T am SIEMENS Biograph mMR, (D) Messung bei 7 T am SIEMENS Magnetom 7T. Von oben nach unten sind in aufsteigender Reihenfolge die unterschiedlichen Echozeiten dargestellt.

Spulenkombination nicht im Detail bekannt sind und die grundlegenden Annahmen für eine korrekte Kombination der Einzelkanaldaten bei hohen Feldstärken nicht erfüllt sind, sind Einflüsse der Spulenkombination auf die Phasenkarten und somit auf die Suszeptibilitätskarten nicht auszuschließen. In den Abbildungen 4.23 - 4.26 sind die Ergebnisse der berechneten Suszeptibilitätskarten für beide Methoden dargestellt. In allen Abbildungen sind jeweils von links nach rechts verschiedene Feldstärken, aufsteigend von 1,5 T bis 7 T, dargestellt. Die verschiedenen Echozeiten sind aufsteigend von oben nach unten angeordnet. In Abbildung 4.23

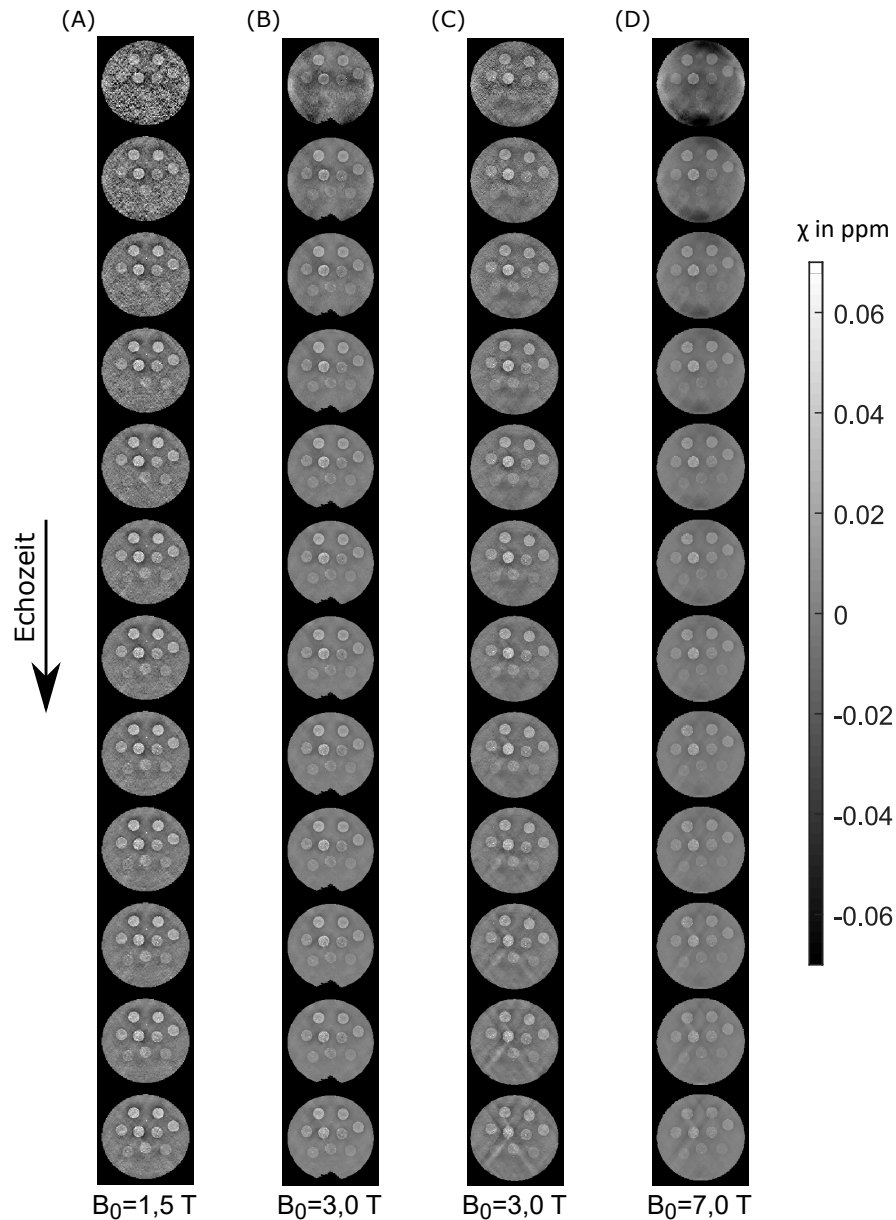


Abbildung 4.25: Rekonstruktion der Suszeptibilitätswerte aus den Einzelkanaldaten für das Wolframcarbidphantom. Die Spalten entsprechen den verschiedenen Feldstärken: (A) Messung bei 1,5 T am SIEMENS Symphony, (B) Messung bei 3 T am SIEMENS PRISMA, (C) Messung bei 3 T am SIEMENS Biograph mMR, Messung bei 7 T am SIEMENS Magnetom 7T. Von oben nach unten sind in aufsteigender Reihenfolge die unterschiedlichen Echozeiten dargestellt.

sind die Suszeptibilitätskarten für das Kalkphantom bei Berechnung aus Einzelkanaldaten dargestellt. Besonders bei kurzen Echozeiten und niedrigen Feldstärken zeigen sich starke Einflüsse von Phasenrauschen auf die berechneten Suszeptibilitätskarten (Spalte A). Mit steigender Feldstärke nimmt der Einfluss des Rauschens ab, die Intensität von strahlenförmigen Bildartefakten, sogenannten Streaking-Artefakten, nimmt allerdings zu. Im Vergleich hierzu sind in Abbildung 4.24 die Suszeptibilitätskarten dargestellt, welche aus den zuvor am MR-Scanner kombinierten Spulendaten berechnet wurden. Bereits für kurze Echozeiten ist eine

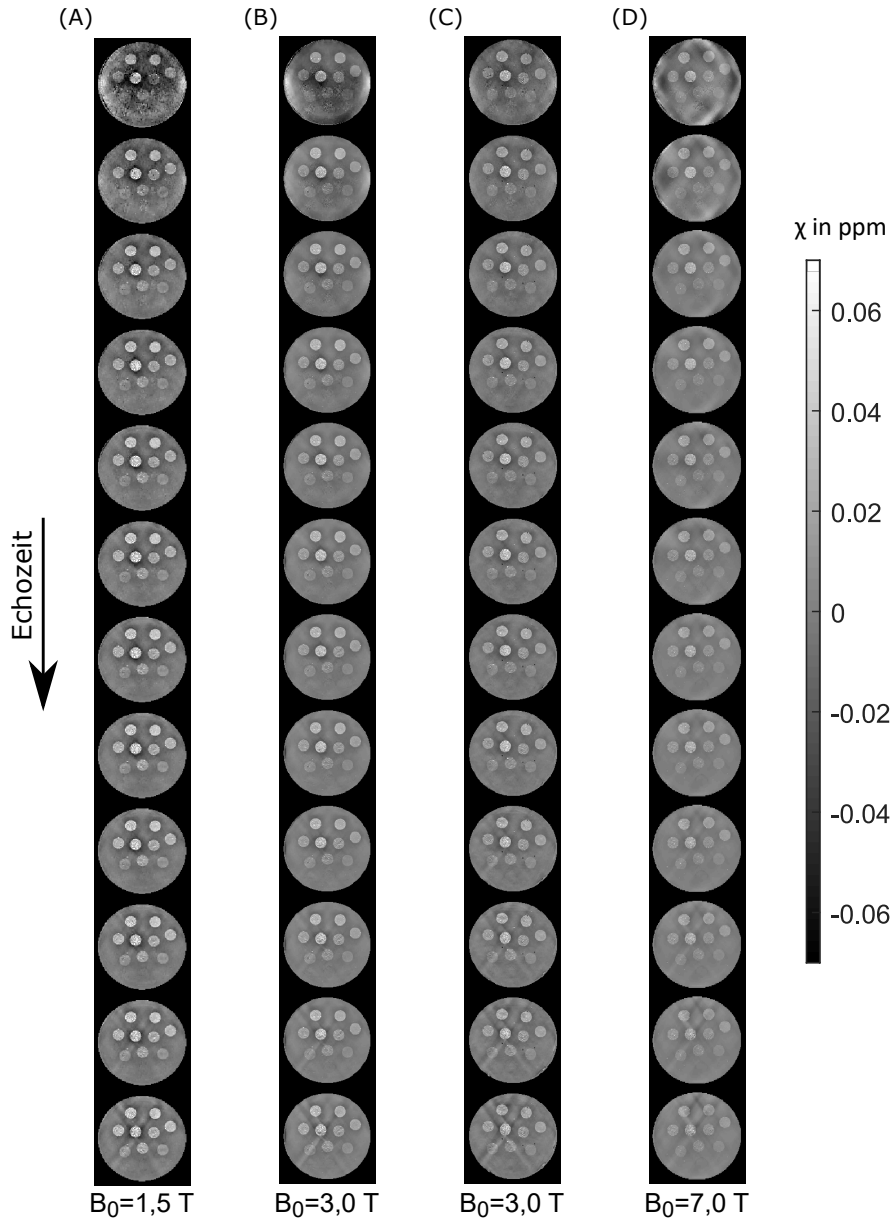


Abbildung 4.26: Rekonstruktion der Suszeptibilitätswerte aus den kombinierten Spulendaten für das Wolframcarbidphantom. Die Spalten entsprechen den verschiedenen Feldstärken: (A) Messung bei 1,5 T am SIEMENS Symphony, (B) Messung bei 3 T am SIEMENS PRISMA, (C) Messung bei 3 T am SIEMENS Biograph mMR, Messung bei 7 T am SIEMENS Magnetom 7T. Von oben nach unten sind in aufsteigender Reihenfolge die unterschiedlichen Echozeiten dargestellt.

Reduktion des Phasenrauschens erkennbar. Besonders bei den Daten der Messung bei 7 T (Spalte **D**) sind allgemeine Bildartefakte bei kurzen Echozeiten und Streaking-Artefakte bei langen Echozeiten erkennbar. Die Daten bei der Messung bei 7 T sind die einzigen, welche nicht mittels eines Adaptive-Combine Algorithmus, sondern mit dem ASPIRE-Algorithmus kombiniert wurden.

Analog sind die Ergebnisse der Berechnung der Suszeptibilitätskarten aus den Einzelkanaldaten für das Wolframcarbidphantom in Abbildung 4.25 dargestellt. Die Messungen am

SIEMENS PRISMA bei 3 T (Spalte **B**) zeigt eine Fehlstelle der Suszeptibilitätskarten im unteren Bildbereich. Hier lieferte keine der Einzelkanalspulen genug Signal, um eine zuverlässige Rekonstruktion der Suszeptibilitätskarten durchzuführen. Bei der Bestimmung der Masken wurde dieser Bereich ausgespart. In den Bildern der kombinierten Spulendaten in Abbildung 4.25 ist für alle Feldstärken wieder das gesamte Phantom sichtbar. Das Signal war in allen Bereichen durch die Spulenkombination hinreichend groß, um eine Dipolinversion durchzuführen.

Die quantitative Auswertung der Suszeptibilitätskarten für beide Phantome findet sich in den Abbildungen 4.27 und 4.28. Hier ist jeweils der Mittelwert aus den in Abschnitt 3.3.2 gezeigten VOIs angegeben. Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurde auf die Darstellung der jeweiligen Standardabweichungen zu den Messwerten verzichtet. Über alle Feldstärken hinweg zeigt sich im Kalkphantom in Abbildung 4.27, dass bei gleichem Volumenverhältnis die gemessene Suszeptibilität der Partikel mit einem Durchmesser von $1,3\ \mu\text{m}$ (dunkelblau) kleiner ist als die gemessene Suszeptibilität der Proben mit einem Partikeldurchmesser von $4,6\ \mu\text{m}$ (hellblau). Gleiches gilt für den nächstgrößeren Partikeldurchmesser von $8,7\ \mu\text{m}$ (grün). Bei den Feldstärken bis 3 T ist keine bzw. nur eine geringe Abhängigkeit der gemessenen Suszeptibilität von der Echozeit erkennbar, lediglich bei sehr kurzen Echozeiten zeigen sich Abweichungen. Hier ist aber besonders bei 1,5 T das Rauschen nicht zu vernachlässigen. Die Messungen bei 7 T zeigen eine Abhängigkeit der Suszeptibilität von der Echozeit. Mit steigender Echozeit nimmt der Betrag der gemessenen Suszeptibilität für beide hier vorgestellten Methoden zu. Vergleicht man beide Methoden, so sind die Suszeptibilitätswerte bei der Rekonstruktion aus Einzelkanaldaten für alle Messungen um etwa 0,005 ppm höher im Vergleich zu den rekonstruierten Suszeptibilitätswerten aus den kombinierten Spulendaten. Für jeden Partikeldurchmesser sind die drei VOIs der verwendeten Phantome mit verschiedenen Volumenverhältnissen dargestellt. Hierbei nimmt die gemessene Suszeptibilität für alle Partikelgrößen mit dem Volumenverhältnis zu. Unter Annahme des WIEDEMANN'schen Gesetzes, also der Additivität von Suszeptibilitäten, ergibt sich eine theoretische Suszeptibilität relativ zu Wasser von -0,029 ppm, -0,058 ppm und -0,087 ppm für die VOIs mit einem Kalkgehalt von $2\ \text{g dl}^{-1}$, $4\ \text{g dl}^{-1}$ und $6\ \text{g dl}^{-1}$. In Abbildung 4.28 sind die Mittelwerte der VOIs aus der Messung des Wolframcarbidphantoms dargestellt. Hier zeigt sich ein ähnliches Verhalten wie beim zuvor beschriebenen Kalkphantom. Die gemessene Suszeptibilität nimmt sowohl mit steigendem Volumenanteil, als auch mit der Größe der Wolframcarbidpartikel zu. Für einige wenige Ausnahmen, beispielsweise in Abbildung 4.28 D und F, ist diese Systematik gebrochen. Hier sind die gemessenen Suszeptibilitätswerte für den mittleren Partikelradius größer als die Suszeptibilitätswerte des größten Partikelradius. Ein ähnliches Verhalten wurde auch schon bei der Relaxationszeitmessung in Abschnitt 4.2.4 beobachtet. Es ist kein eindeutiger Trend zur Abhängigkeit der gemessenen Suszeptibilität von der Echozeit zu erkennen. Die theoretisch zu erwartenden Suszeptibilitätswerte betragen +0,029 ppm, +0,058 ppm und +0,087 ppm für die VOIs mit einem Wolframcarbidgehalt von $2,45\ \text{g dl}^{-1}$, $4,89\ \text{g dl}^{-1}$ und $7,34\ \text{g dl}^{-1}$.

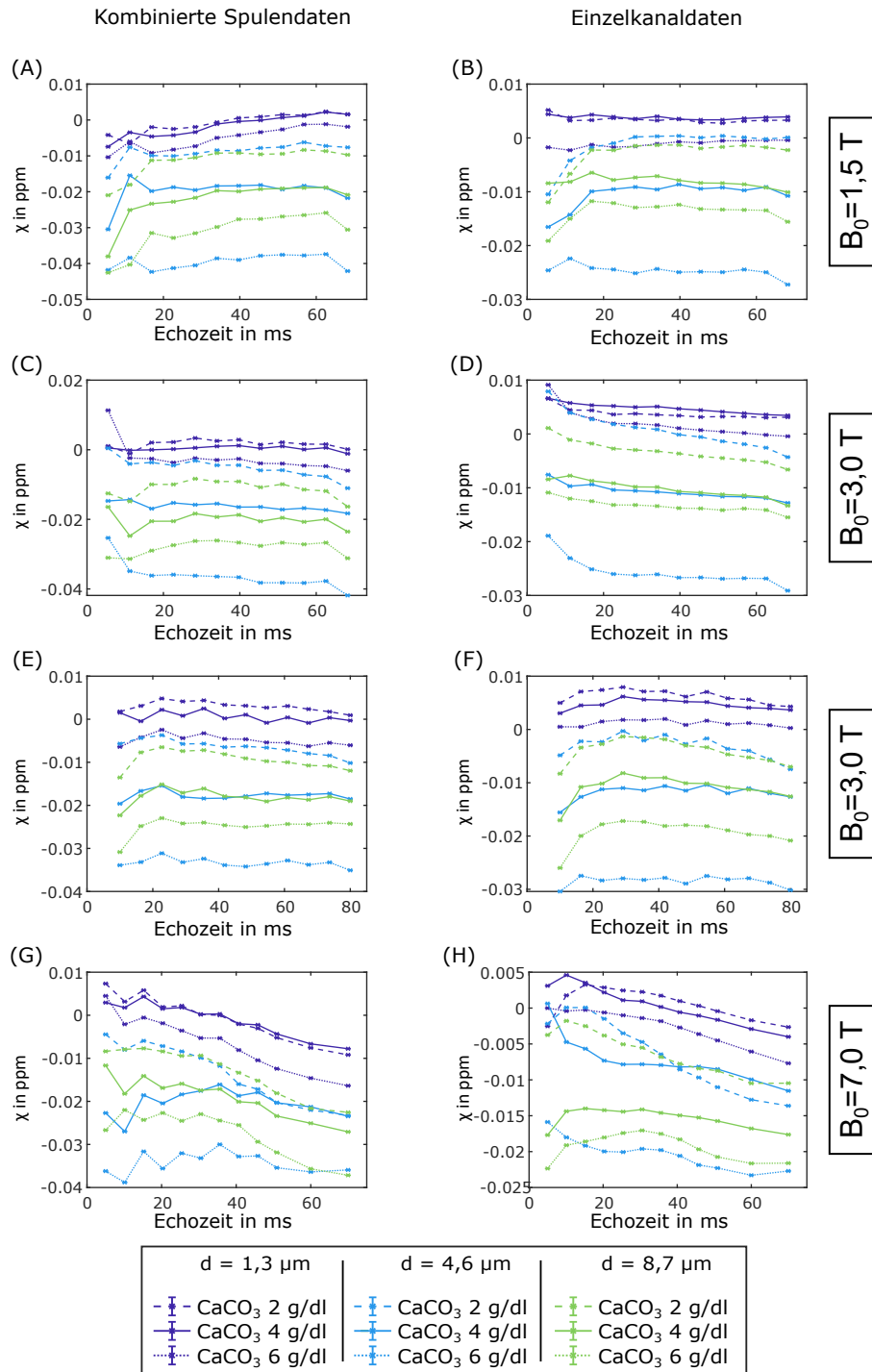


Abbildung 4.27: Quantitative Auswertung der Suszeptibilitätskarten des Kalkphantoms. Zeilenweise sind die Ergebnisse bei verschiedenen Feldstärken dargestellt. Die erste Spalte zeigt die Mittelwerte aus den verschiedenen VOIs für die Suszeptibilitätskarten, welche aus den kombinierten Spulendaten berechnet wurden. In der zweiten Spalte sind die Ergebnisse aus der Berechnung mittels Einzelkanaldaten dargestellt. Verschiedene Partikelgrößen sind farblich getrennt dargestellt, die unterschiedlichen Volumenverhältnisse sind durch verschiedene Linienarten gekennzeichnet.

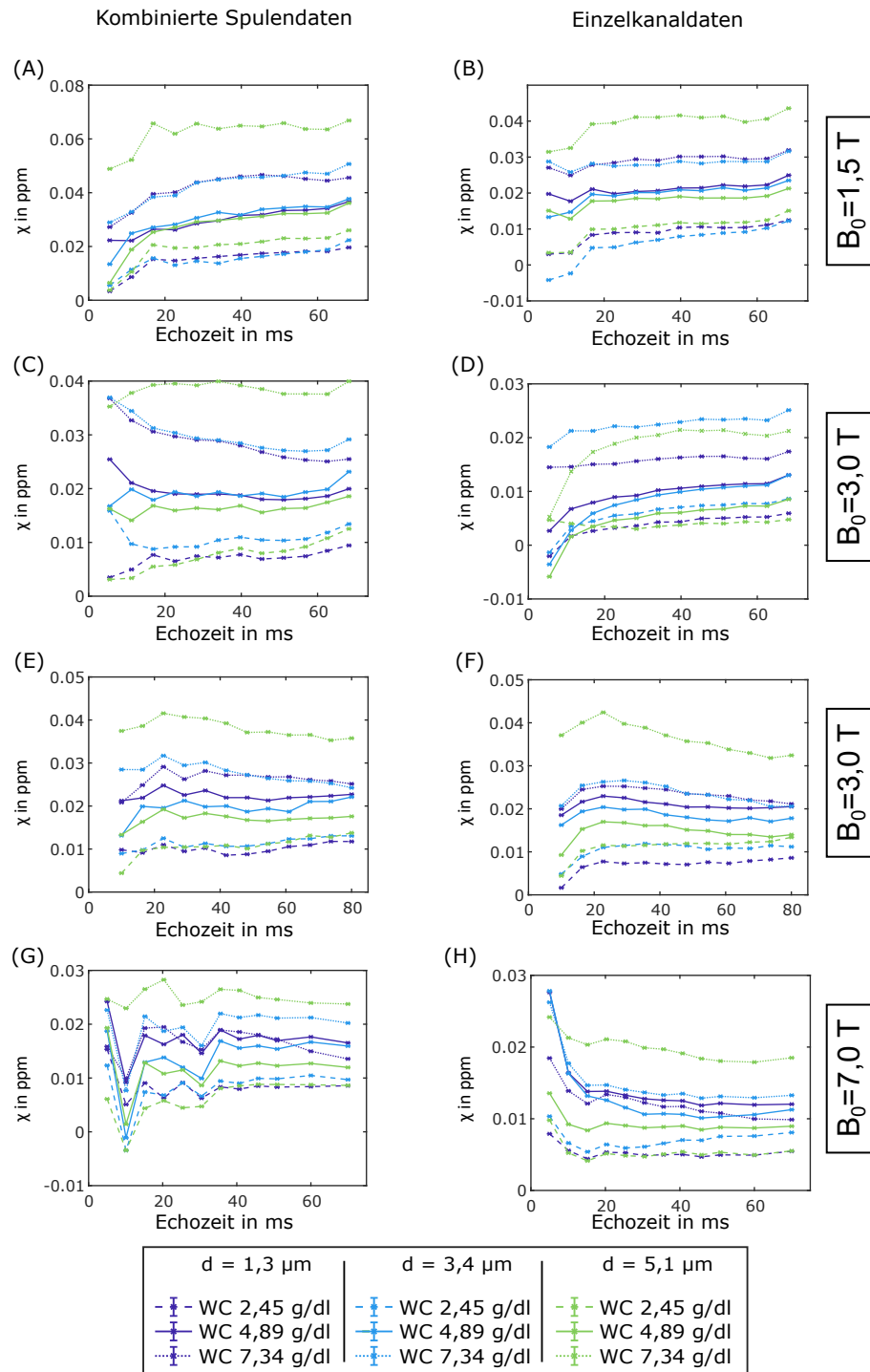


Abbildung 4.28: Quantitative Auswertung der Suszeptibilitätskarten des Wolframcarbidgephants. Zeilenweise sind die Ergebnisse bei verschiedenen Feldstärken dargestellt. Die erste Spalte zeigt die Mittelwerte aus den verschiedenen VOIs für die Suszeptibilitätskarten, welche aus den kombinierten Spulendaten berechnet wurden. In der zweiten Spalte sind die Ergebnisse aus der Berechnung mittels Einzelkanaldaten dargestellt. Verschiedene Partikelgrößen sind farblich getrennt dargestellt, die unterschiedlichen Volumenverhältnisse sind durch verschiedene Linienarten gekennzeichnet.

4.3.2 Additivität der Suszeptibilität

Für die im nachfolgenden Abschnitt 4.4 beschriebene Trennung von positiven und negativen Suszeptibilitätsquellen ist die Additivität der Suszeptibilitätseffekte in der Suszeptibilitätsbildung essentiell. In Abbildung 4.29 sind die Ergebnisse der Phantommessung des Mischungsphantoms dargestellt. Gemäß des WIEDEMANN'schen Gesetzes sollten sich Suszeptibilitätswerte linear addieren. Diese theoretischen Werte sind durch Kreise markiert. Die Messergebnisse aus den Phantommessungen sind dunkelblau dargestellt. Sie entsprechen dem Mittelwert der berechneten Suszeptibilität über alle Echozeiten. Die VOIs #2, #3, #6 und #7 enthalten

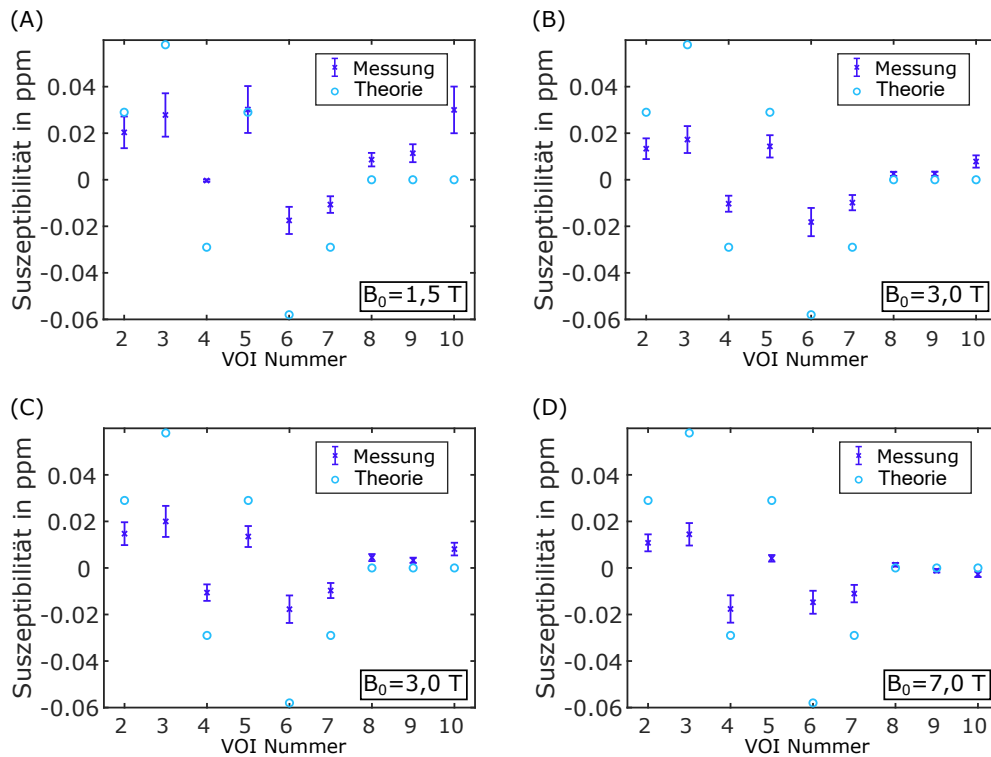


Abbildung 4.29: Ergebnisse zu Überprüfung der Additivität der gemessenen Suszeptibilität im Mischungsphantom. Für verschiedene Feldstärken (A - D) sind die gemessenen Suszeptibilitätswerte des Mischungsphantoms in dunkelblau dargestellt. Die Theoriewerte gemäß des WIEDEMANN'schen Gesetzes sind in hellblau gekennzeichnet.

nur Kalziumkarbonat bzw. Wolframcarbid. Wie auch in den Messungen in Abschnitt 4.3 sind hier große Abweichungen zwischen Theorie und der gemessenen Suszeptibilität erkennbar. Die Abweichungen sind hierbei nicht zufällig, sondern es wird stets eine betragsmäßig geringere Suszeptibilität gemessen, als dies zu erwarten wäre. Die beiden VOIs #4 und #5 enthalten Gemische aus Kalziumkarbonat und Wolframcarbid. Auch hier sind deutliche Abweichungen zur Theorie zu erkennen. Lediglich die Proben #8, #9 und #10 stimmen gut mit den aus dem WIEDEMANN'schen Gesetz berechneten Suszeptibilitäten überein. Hier wurde das Mischungsverhältnis so angepasst, dass sich die Einflüsse von positiven und negativen Suszeptibilitätsquellen aufheben sollte. Bis auf die Messung bei 1,5 T (Abbildung 4.29 A) kann dies beobachtet werden.

Um die Messwerte zur Additivität der gemessenen Suszeptibilität auf Selbstkonsistenz zu prüfen, wurden die zu erwartenden Suszeptibilitätswerte der Mischungen aus den gemessenen Werten der Kalziumkarbonat- und Wolframcarbidproben (#2, #3, #6 und #7) bestimmt. Das Ergebnis ist in Abbildung 4.30 dargestellt. Die zur Berechnung der Mischungssuszeptibilitäten verwendeten Werte sind in hellgrün dargestellt. In dieser Darstellung stimmen nun die gemes-

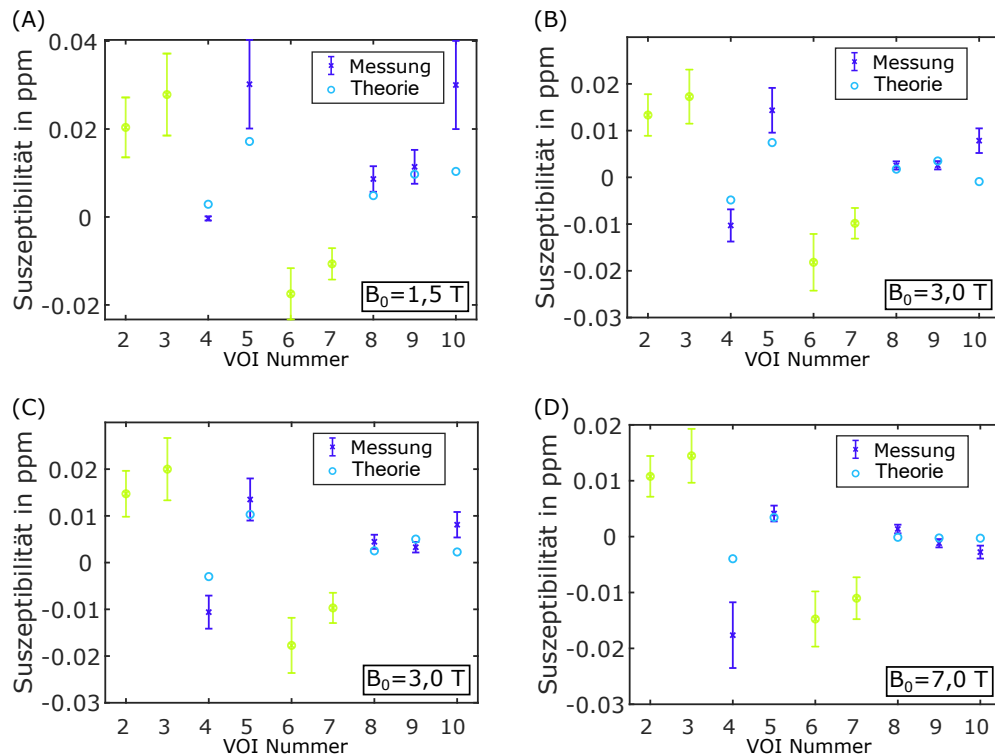


Abbildung 4.30: Ergebnisse zur Überprüfung der Selbstkonsistenz der Messungen zur Additivität der Suszeptibilität im Mischungsphantom. Für verschiedene Feldstärken (A-D) sind die gemessenen Suszeptibilitätswerte des Mischungsphantoms in dunkelblau dargestellt. Die Werte, die zur Berechnung der Mischungssuszeptibilitäten in VOI #4, #5 und #8 - #10 genutzt wurden, sind hellgrün dargestellt.

senen Suszeptibilitäten in den VOIs #4 und #5 besser mit den so berechneten Theoriewerten überein. Weiterhin sind die Werte für die VOIs #8 - #10 ebenfalls mit den Theoriewerten vereinbar. Lediglich für die Probe mit dem größten Anteil Wolframcarbid und Kalziumkarbonat (#10) ergeben sich für alle Feldstärken leichte Abweichungen.

4.4 Trennung von Suszeptibilitätsquellen verschiedenen Vorzeichens

In den Abschnitten 4.2 und 4.3 wurden jeweils die Einflüsse von mikroskopischen Partikeln auf die Relaxationsrate ΔR_2^* , sowie auf die gemessene Suszeptibilität χ untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass sich unter bestimmten Voraussetzungen sowohl die gemessene Suszeptibilität, als auch die Relaxationsrate ΔR_2^* beim Vorhandensein von Partikeln mit Suszeptibilitäten unterschiedlichen Vorzeichens addieren. Im folgenden Kapitel werden diese Ergebnisse in einem Trennungsalgorithmus zusammengeführt, welcher die Trennung von Einflüssen positiver und negativer Suszeptibilitätsquellen ermöglicht. Für alle weiteren Berechnungen wurden die Phasendaten aus den kombinierten Spulendaten verwendet.

4.4.1 Bestimmung des Magnitudenzerfallskerns D^m

Ein wichtiger Schritt für den Trennungsalgorithmus für negative und positive Suszeptibilitätsquellen ist die Bestimmung des sogenannten Magnitudenzerfallskerns D^m , welcher den Zusammenhang zwischen der gemessenen Suszeptibilität χ und der gemessenen Änderung der Relaxationsrate ΔR_2^* beschreibt. In Abbildung 4.31 sind die Mittelwerte von ΔR_2^* gegen

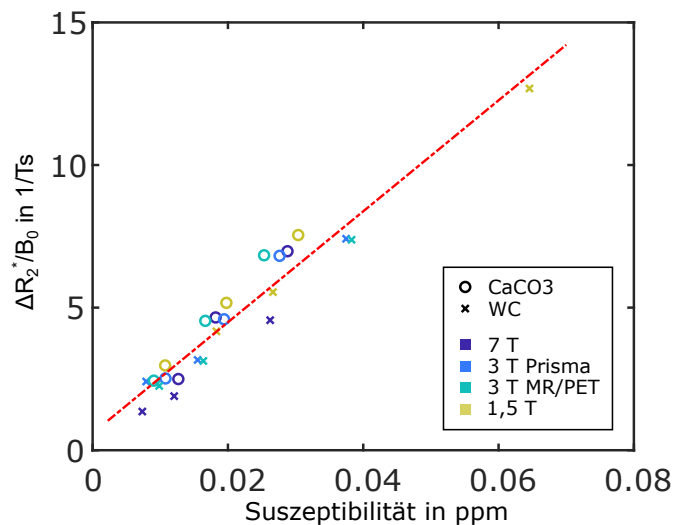


Abbildung 4.31: Bestimmung des Magnitudenzerfallskerns aus den Messwerten des Kalk- und Wolframcarbidphantoms. Die Mittelwerte der Änderung der Relaxationsrate ΔR_2^* wurde auf die Magnetfeldstärke normiert und gegen die gemessene Suszeptibilität aufgetragen. Die Ausgleichsgerade für alle Messungen bei verschiedenen Feldstärken ist in rot dargestellt.

$|\chi|$ aufgetragen. Kreise entsprechen hierbei den Messungen im Kalkphantom, Kreuze bezeichnen die Ergebnisse aus dem Wolframcarbidphantom. Zur Auswertung wurden nur die VOIs #8 - #10 mit den Partikeln mit dem größten Durchmesser genutzt, da sich diese im SDR befinden. Für alle Feldstärken zeigt sich ein linearer Zusammenhang zwischen gemessener Relaxationsrate und dem Absolutbetrag der gemessenen Suszeptibilität. Ein linearer Fit (rote Linie)

ergibt eine Steigung der Ausgleichsgeraden von $194,5 \text{ T}^{-1} \text{ s}^{-1} \text{ ppm}^{-1}$. Der zu bestimmende Magnitudenzerfallskern ergibt sich somit zu $D^m = 194,5 \text{ T}^{-1} \text{ s}^{-1} \text{ ppm}^{-1} \cdot B_0$.

4.4.2 Bestimmung der LAGRANGE-Multiplikatoren

Um das Optimierungsproblem, welches Teil des Algorithmus zur Trennung von positiven und negativen Suszeptibilitätsquellen ist, zu lösen, ist die Bestimmung der verwendeten LAGRANGE-Multiplikatoren notwendig. Abbildung 4.32 zeigt die Ergebnisse zur Minimierung des LAGRANGE-Multiplikators λ_m . Der angegebene Fehler der Rekonstruktion, welcher auf

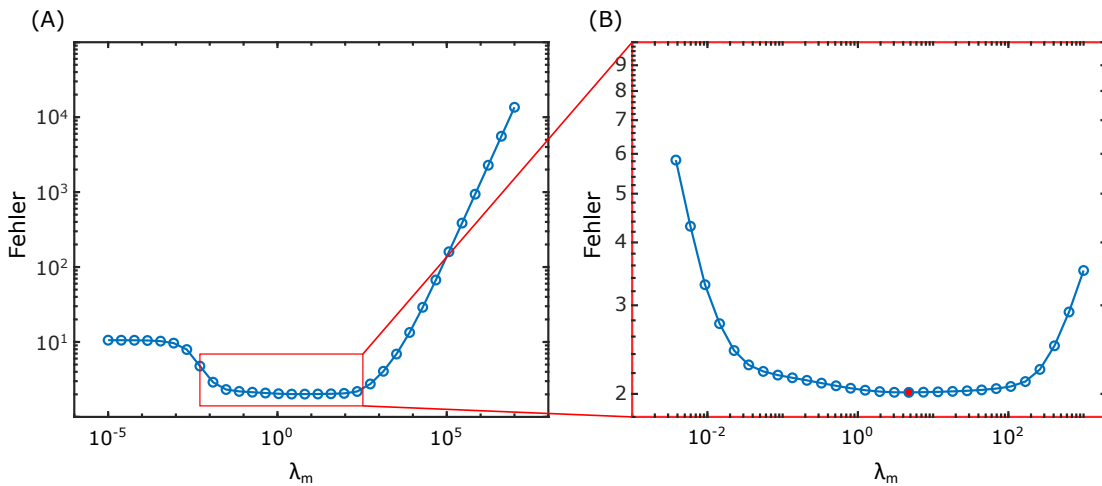


Abbildung 4.32: Bestimmung der LAGRANGE-Multiplikatoren unter Verwendung des Softwarephantoms. (A) Fehler der rekonstruierten Suszeptibilität bezüglich der Groundtruth für einen Wertebereich von $10^{-5} \leq \lambda_m \leq 10^7$. (B) Vergrößerter Ausschnitt der Ergebnisse aus (A) mit dem minimalen Fehler für $\lambda_m = 4, 7$ (roter Punkt).

der Ordinate aufgetragen ist, setzt sich zusammen aus der Summe der quadratischen Fehler der rekonstruierten Suszeptibilitätskarten für positive und negative Suszeptibilitäten. In Abbildung 4.32 A ist der Fehler der Rekonstruktion für den gesamten Bereich $10^{-5} \leq \lambda_m \leq 10^7$ angegeben. In Abbildung 4.32 B ist eine Vergrößerung des relevanten Bereiches dargestellt. Nimmt λ_m einen zu kleinen Wert an, so steigt der Fehler und stabilisiert sich auf einen gewissen Wert (hier etwa 10). Der Fehler nimmt mit steigendem λ_m ab einem Wert von etwa $\lambda_m = 10^4$ drastisch zu. Das Minimum des Fehler liegt bei $\lambda_m = 4, 7$.

Eine mit diesem idealen LAGRANGE-Multiplikator durchgeführte Rekonstruktion für das SHEPP-LOGAN-Phantom ist in Abbildung 4.33 dargestellt. Die erste Spalte zeigt jeweils eine Karte der Groundtruth, die der Simulation für das Phantom zugrunde liegt. In der zweiten Spalte sind die rekonstruierten Karten abgebildet, welche mit dem hier vorgestellten Algorithmus berechnet wurden. In der letzten Spalte ist die Differenz zwischen Groundtruth und Rekonstruktion dargestellt. Es zeigt sich, dass die Abweichungen für die positive Suszeptibilität (A) im Mittel kleiner als $1,3 \cdot 10^{-10} \text{ ppm}$ und für die negative Suszeptibilitätskarte (B) im Mittel kleiner als $2,7 \cdot 10^{-8} \text{ ppm}$ sind. Hieraus resultiert auch der kleine Fehler sowohl für die Summe der Suszeptibilitäten (C), als auch für die Summe der Beträge der Suszeptibilitä-

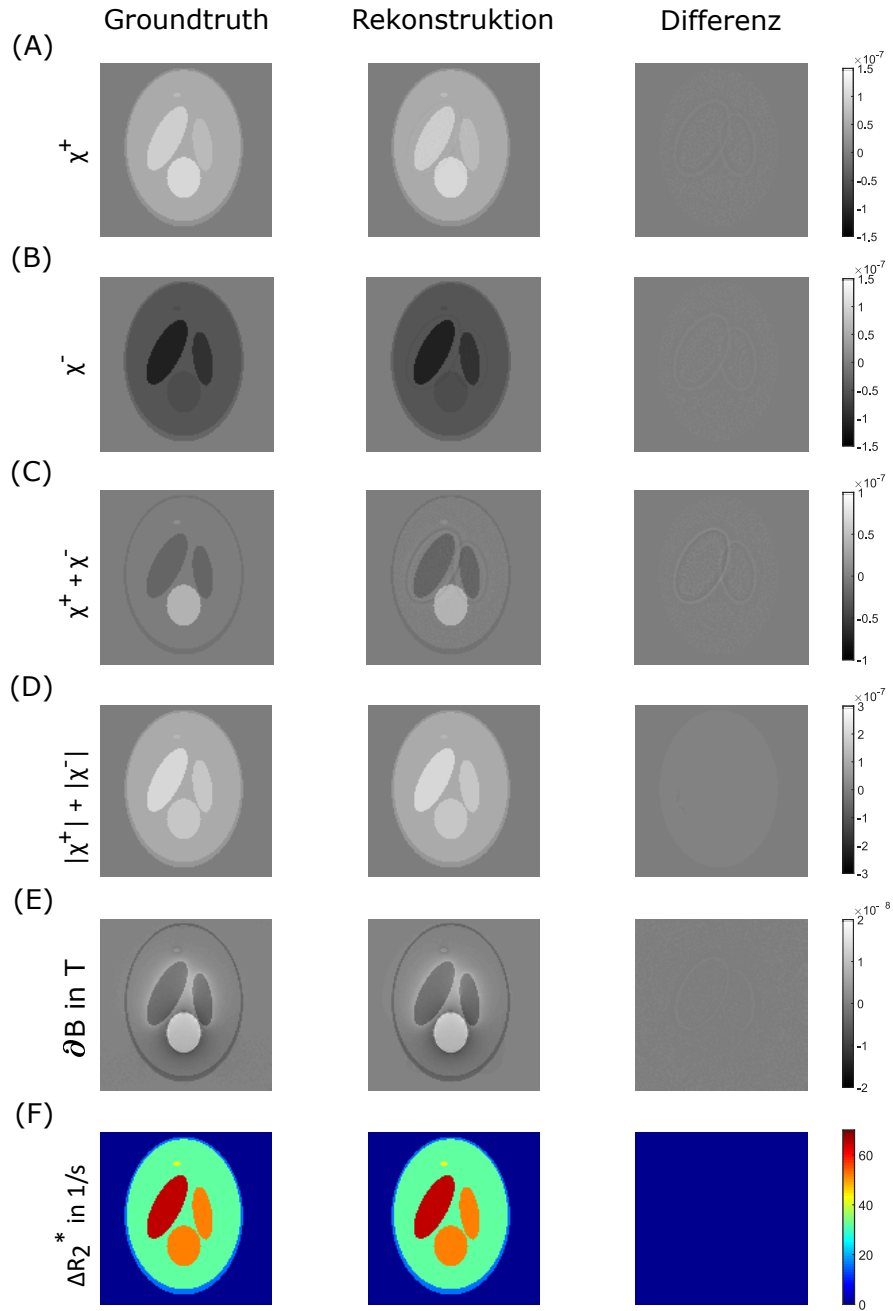


Abbildung 4.33: Ergebnisse des Algorithmus zur Trennung positiver und negativer Suszeptibilitätsquellen im Softwarephantom mit ideal abgestimmten Parametern. A+B: Die Abweichungen in den rekonstruierten Karten für positive und negative Suszeptibilität sind minimal für den Regularisierungsparameter $\lambda_m = 4, 7$. C-F: Auch die Summen der Suszeptibilitäten, sowie die hieraus berechneten Feldverzerrungen und die Relaxationsrate stimmen gut mit der Groundtruth überein.

ten (D). Um die Auswirkungen eines falschen Regularisierungsparameters auf die Ergebnisse der Suszeptibilitätsberechnung zu veranschaulichen, sind in Abbildungen 4.34 und 4.35 die Rekonstruktionsergebnisse für $\lambda_m = 10^{-4}$ und $\lambda_m = 10^5$ dargestellt. Ist der Regularisierungsparameter zu klein gewählt (Abbildungen 4.34), so stimmen die Karten für die positive und negative Suszeptibilität (A + B) nicht mit der Groundtruth überein. Die Summe aus die-

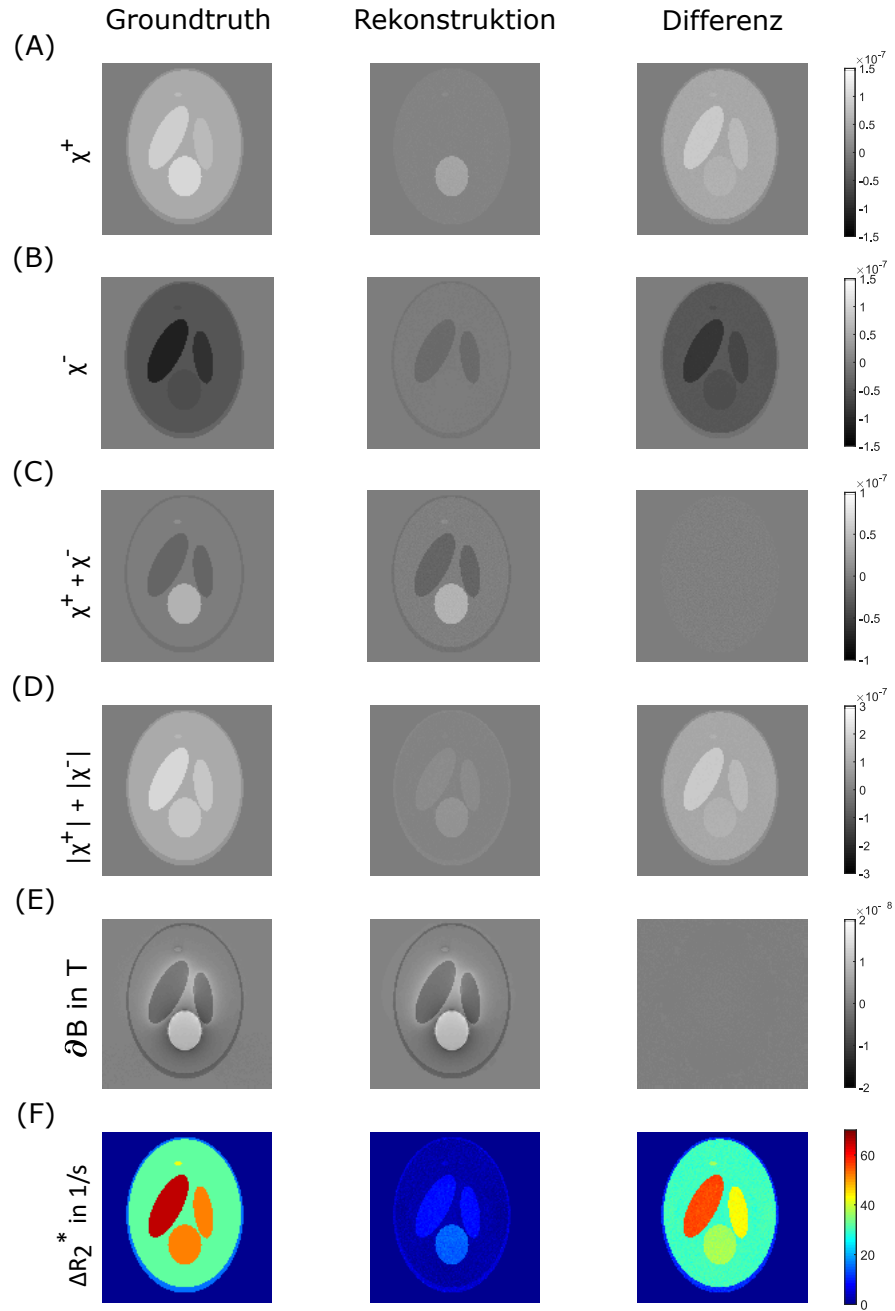


Abbildung 4.34: Ergebnisse des Algorithmus zur Trennung positiver und negativer Suszeptibilitätsquellen im Softwarephantom mit zu kleinem Regularisierungsparameter $\lambda_m = 10^{-4}$. Ist der Regularisierungsparameter λ_m zu klein, so wird die Information aus der Relaxationsrate ΔR_2^* in der Rekonstruktion unterdrückt. Hieraus resultieren starke Abweichungen in den Einzelergebnissen für positive und negative Suszeptibilitäten. Die Gesamtsuszeptibilität wird weiterhin korrekt berechnet.

sen beiden Suszeptibilitätsbeiträgen wird hingegen korrekt berechnet. Dies hat zur Folge, dass auch die Feldverzerrung (E) korrekt rekonstruiert wird. Die Informationen über die zugrunde liegenden Relaxationsraten weichen allerdings stark ab. Der Algorithmus verhält sich somit

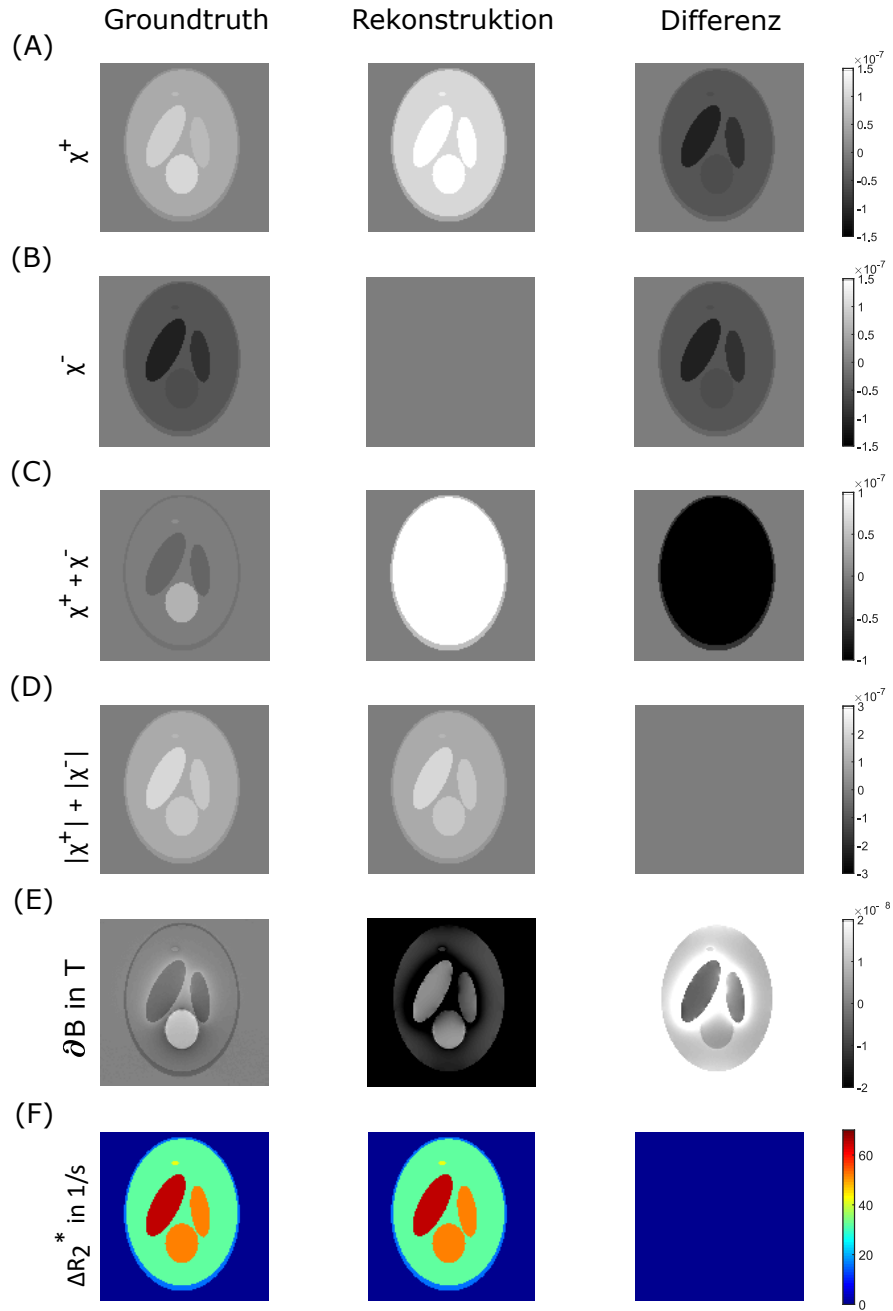


Abbildung 4.35: Ergebnisse des Algorithmus zur Trennung positiver und negativer Suszeptibilitätsquellen im Softwarephantom mit zu großem Regularisierungsparameter $\lambda_m = 10^5$. Wird der Regularisierungsparameter λ_m zu groß gewählt, so wird in der Rekonstruktion die Information aus den Phasendaten unterdrückt und die Gewichtung auf die Relaxationsrate überwiegt. Als Folge wird zwar die Relaxationsrate ΔR_2^* korrekt berechnet, die Suszeptibilitätswerte zeigen allerdings große Abweichungen.

bei sehr kleinem λ_m wie der klassische MEDI-Algorithmus, der nur die Summe aller Suszeptibilitäten korrekt berechnen kann.

Bei der Wahl eines zu großen Regularisierungsparameters λ_m (4.35), überwiegt der Einfluss der Information aus den Relaxationszeiten, weshalb die Summe der absoluten Suszepti-

bilitäten (D), sowie die Relaxationsrate ΔR_2^* korrekt rekonstruiert werden. Der Einfluss der eigentlichen Feldverzerrung bleibt unberücksichtigt, weshalb hier große Abweichungen in C und E auftreten.

4.4.3 Phantommessungen

Im vorangegangenen Abschnitt 4.4.2 wurde die Anwendbarkeit des vorgestellten Algorithmus zur Trennung der Einflüsse von positiven und negativen Suszeptibilitätsquellen für synthetische Phantomdaten demonstriert. Zur Validierung der Anwendbarkeit auf reale MR-

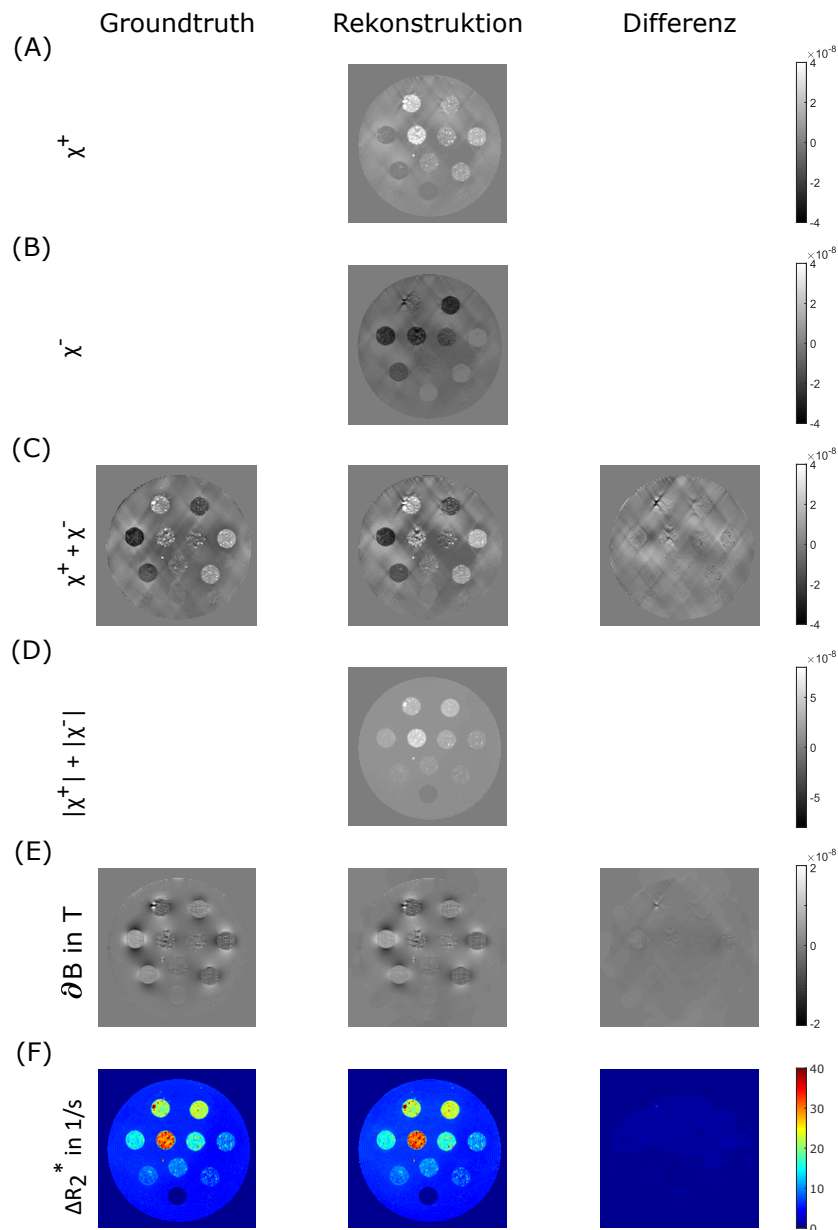


Abbildung 4.36: Trennung von positiven und negativen Suszeptibilitätsquellen im Mischungsphantom. Der vorgestellte Trennungsalgorithmus kann auch im Phantomexperiment den Einfluss von positiven und negativen Suszeptibilitätsquellen trennen. Sowohl die Summe der Suszeptibilitäten, als auch die Relaxationszeit ΔR_2^* stimmen mit der Groundtruth überein.

Messdaten, wurde die Rekonstruktion auch an Gradientenechodaten des Mischungsphantoms durchgeführt. In Abbildung 4.36 sind die hieraus erzeugten Karten für das Mischungsphantom bei einer Feldstärke von 3 T dargestellt. Es hat sich gezeigt, dass der Wert für den Regularisierungsparameter λ_m im Vergleich zur Rekonstruktion des Softwarephantoms angepasst werden musste. Mit dem zuvor bestimmten Parameter $\lambda_m = 4,7$ traten deutlich sichtbare ringförmige Artefakte in den rekonstruierten Suszeptibilitätskarten auf. Durch Vergrößerung des Regularisierungsparameters auf $\lambda_m = 1000$ konnten diese Artefakte eliminiert werden. In den Abbildungen 4.36 A + B sind die rekonstruierten Karten für positive und negative Suszeptibilität abgebildet. In den Karten für die positive Suszeptibilität (A) ist zu erkennen, dass nur in den VOIs #2-#5 und #8-#10 ein Signal erkennbar ist. Dies entspricht auch den Bereichen, welche Wolframcarbid enthalten. In den VOIs #1 und #6-#7 ist nur ein verschwindend geringer Suszeptibilitätseffekt für den positiven Anteil erkennbar. In den Karten für die negative Suszeptibilität sind in den VOIs #1-#3 keine Suszeptibilitätseffekte erkennbar. Diese Bereiche enthalten kein Kalziumkarbonat. Die Summe aus diesen beiden Suszeptibilitätskarten sind in Abbildung 4.36 C dargestellt. Als Groundtruth wurde eine Rekonstruktion mittels des klassischen MEDI-Algorithmus genutzt, welcher ausschließlich auf den Phasendaten basiert. Die Differenz zwischen der Groundtruth und den rekonstruierten Daten mittels des vorgestellten Algorithmus zeigt vor allem Steaking-Artefakte, aber keine generellen Abweichungen der Suszeptibilität in den einzelnen VOIs. In VOI #5 sind die Steaking-Artefakte besonders stark ausgeprägt. In diesem Bereich sind in den Relaxationszeitkarten in F einige Pixel mit sehr hohen Relaxationsraten erkennbar, vermutlich bedingt durch einen Lufteinschluss. Die

| # VOI | χ^+ in ppm | χ^- in ppm | $\chi^+ + \chi^-$ in ppm | χ_{MEDI} in ppm |
|-------|-------------------|-------------------|--------------------------|-----------------------------|
| 2 | $0,012 \pm 0,006$ | $-0,001 \pm 0,01$ | $0,011 \pm 0,007$ | $0,007 \pm 0,012$ |
| 3 | $0,018 \pm 0,006$ | $0,001 \pm 0,01$ | $0,019 \pm 0,006$ | $0,010 \pm 0,010$ |
| 4 | $0,015 \pm 0,009$ | $-0,024 \pm 0,01$ | $-0,009 \pm 0,010$ | $-0,008 \pm 0,012$ |
| 5 | $0,030 \pm 0,012$ | $-0,009 \pm 0,01$ | $0,021 \pm 0,014$ | $0,013 \pm 0,020$ |
| 6 | $0,002 \pm 0,007$ | $-0,023 \pm 0,01$ | $-0,021 \pm 0,009$ | $-0,015 \pm 0,016$ |
| 7 | $0,001 \pm 0,002$ | $-0,014 \pm 0,01$ | $-0,013 \pm 0,003$ | $-0,012 \pm 0,004$ |
| 8 | $0,010 \pm 0,008$ | $-0,008 \pm 0,01$ | $0,001 \pm 0,009$ | $0,001 \pm 0,009$ |
| 9 | $0,012 \pm 0,011$ | $-0,016 \pm 0,01$ | $-0,004 \pm 0,012$ | $-0,002 \pm 0,017$ |
| 10 | $0,031 \pm 0,015$ | $-0,023 \pm 0,01$ | $0,008 \pm 0,017$ | $-0,001 \pm 0,018$ |

Tabelle 4.1: Trennung von positiven und negativen Suszeptibilitätsquellen im Mischungsphantom. Mittelwerte und Standardabweichungen der einzelnen VOIs aus Abbildung 4.36.

quantitative Auswertung der rekonstruierten Karten für positive und negative Suszeptibilität ist in Tabelle 4.1 zusammengefasst. Die Summe der Suszeptibilitäten stimmt innerhalb der Fehler mit dem Wert der Groundtruth aus der Rekonstruktion mit dem MEDI Algorithmus überein. Auch die zuvor beschriebenen Beobachtungen, dass beispielsweise die Suszeptibilitätswerte für χ^+ in den VOIs #6 und #7 nahe null sind, da hier kein Wolframcarbid in der Probe vorhanden ist, kann hier quantitativ bestätigt werden.

4.4.4 *In vivo* Messungen

Analog zur Rekonstruktion der Phantomdaten aus Abschnitt 4.4.3 wurden auch *in vivo* Messungen durchgeführt. Eine Zusammenstellung aller rekonstruierten Suszeptibilitätskarten für einen Patienten mit multipler Sklerose ist in Abbildung 4.37 dargestellt. Die rekonstruierten

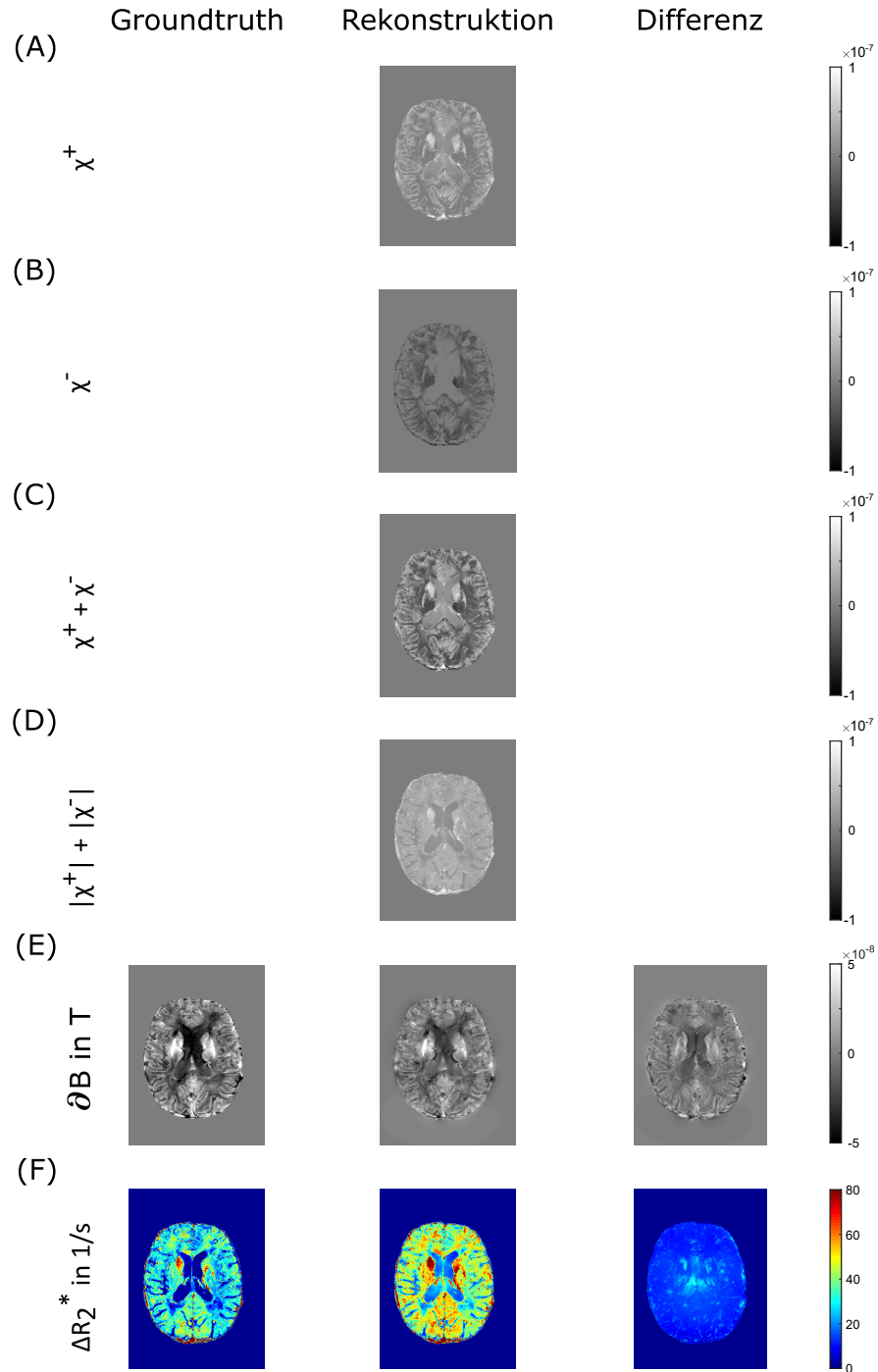


Abbildung 4.37: Rekonstruktion der Suszeptibilitätskarten für positive und negative Suszeptibilität aus der Messung eines Patienten mit multipler Sklerose.

Karten für ∂B und ΔR_2^* zeigen starke Abweichungen im Vergleich zu den Messdaten in der

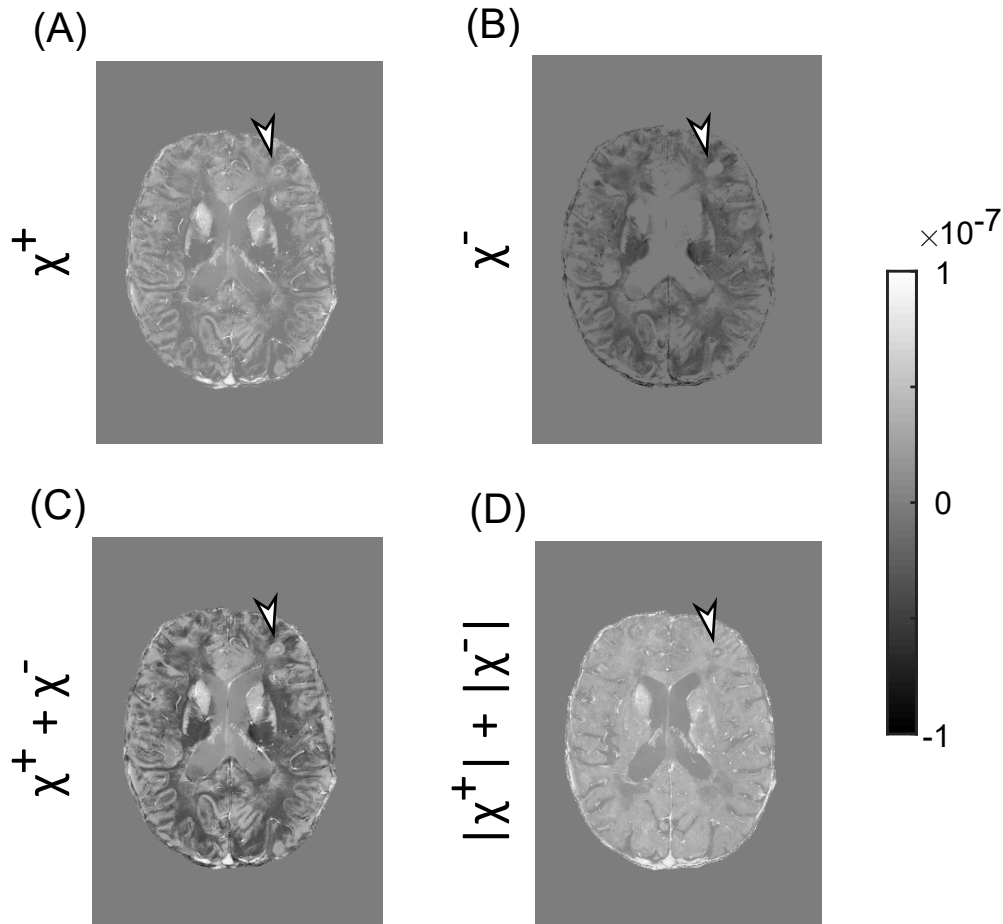


Abbildung 4.38: Detailansicht der rekonstruierten Suszeptibilitätskarten aus Abbildung 4.37. Die abgebildete Schicht enthält eine MS-Läsion (Pfeilspitze) in der frontalen weißen Substanz. Gut sind der Kern der Läsion und der umgebende Rand erkennbar.

ersten Spalte. Die Karte der Feldverzerrungen ∂B zeigt betragsmäßig zu kleine Suszeptibilitätswerte. Die Relaxationsraten werden deutlich überschätzt, wobei die Differenz zwischen Messung und der rekonstruierten Relaxationsrate in Abbildung 4.38 F auf einen globalen Offset hindeutet.

In der Detailansicht in Abbildung 4.38 A sind in der Karte für positive Suszeptibilitätsquellen gut die eisenreichen Kernregionen (Putamen) des Gehirns, die Bereiche der grauen Substanz, sowie die MS-Läsion (Pfeilspitze) mit ihrem hellen ringförmigen Rand zu erkennen. In den Karten für negative Suszeptibilitätsquellen (4.38 B) ist vornehmlich die weiße Substanz zu erkennen.

5 Diskussion

5.1 T_2 -Kartierung mit einer Multi-Echo-Turbo-Spinochesequenz

Die Quantifizierung der Relaxationszeit T_2 ist eine im klinischen Alltag selten angewandte Methode in der Magnetresonanzbildgebung [WH06, BESB15, ASSJ13]. Bei geringen Feldstärken unterhalb von 3 T treten die Probleme durch B_1 - und B_0 -Inhomogenitäten weniger stark in den Vordergrund, als bei Ultra-Hochfeldanwendungen [VGC⁺01]. Bedingt durch stimulierte und sekundäre Echos folgen die Echointensitäten einer ME-TSE-Sequenz im Allgemeinen keinem monoexponentiellen Zerfall. Die Echointensitäten weichen von den Werten ab, die aus einem monoexponentiellen Zerfall zu erwarten sind, was zu einer Überschätzung der daraus bestimmten T_2 -Zeit führt. Dies ist besonders ausgeprägt, wenn die Refokussierung der Magnetisierung nicht mehr vollständig stattfindet oder das Schichtprofil einer 2D-Messung von der idealen Rechteckform abweicht, wie es bei einer Multi-Echo-Turbo-Spinochesequenz (ME-TSE-Sequenz) mit vermindertem Anregungs- und Refokussierungswinkel der Fall ist.

Generell ist die Messung von Relaxationszeiten ein zeitaufwendiger Prozess, weshalb die in Abschnitt 4.1 vorgestellte Methode zur schnellen T_2 -Kartierung bei hohen Feldstärken unter Verwendung einer ME-TSE-Sequenz entwickelt wurde, was vornehmlich für den klinischen Alltag von Bedeutung sein kann, da die Verwendung höherer Feldstärken auch in den Routinebetrieb Einzug gehalten hat. Im Folgenden sollen die Ergebnisse der vorgestellten Methode diskutiert werden.

Die Intensitätskurven aus der pixelweisen Auswertung, wie in Abbildung 4.2 dargestellt, zeigen, dass die Verringerung des Refokussierungswinkels der ME-TSE Sequenz zu einer erheblichen Abweichung der Intensitäten der Spinochos von einem monoexponentiellen Zerfall führt. Hingegen stimmen die Messwerte gut mit den Vorhersagen des Lexikons überein, welches die Änderung des Refokussierungswinkels und die Abweichung des Schichtprofils beinhaltet. Für kurze Relaxationszeiten wird dieser Effekt stark unterdrückt, da die Signalabnahme durch Dephasierung überwiegt, was aber mit steigender Relaxationszeit und größer werdender Abweichung des Refokussierungswinkels nicht mehr der Fall ist.

Die Phantommessungen wurden bei zwei verschiedenen Feldstärken, 1,5 T und 7 T, durchgeführt. Bei einer Feldstärke von 1,5 T kann das Anregungsfeld, welches durch eine sogenannte Volumenspule erzeugt wird, als hinreichend homogen über das gesamte Probenvolumen angenommen werden [ILBR01]. Aus diesem Grund wurde keine gesonderte Kartierung des B_1 -Feldes für die Messung bei 1,5 T vorgenommen, wodurch die Größe des zu berechnenden Lexikons deutlich verringert werden konnte. Die rekonstruierten T_2 -Karten für die

Messungen bei 1,5 T zeigen, dass sich durch die Verwendung der lexikonbasierten Methode die Abweichung der quantitativen T_2 -Relaxationszeiten bei 1,5 T deutlich verringert. Ebenso stimmen die so rekonstruierten T_2 Karten innerhalb der Standardabweichung mit der Referenzmethode überein. Für sehr kurze Relaxationszeiten, welche deutlich kleiner als die verwendeten Echozeiten der ME-TSE Sequenz sind, zeigt sich im Vergleich zu den restlichen Proberöhrchen eine inhomogenere T_2 -Verteilung und eine leicht erhöhte Abweichung vom Referenzwert. Durch den schnellen Signalzerfall bei kurzen Relaxationszeiten, liegt der Signalpegel bei den späten Echos nur noch knapp über dem Rauschniveau. Hierdurch wird die korrekte Zuordnung des gemessenen Signals zu den simulierten Relaxationskurven erschwert, da nur noch ein bis zwei Echos genügend Signal liefern und zum Abgleich mit dem Lexikon zur Verfügung stehen.

Bei den Messungen bei einer Feldstärke von 7 T kommt zusätzlich zu den zuvor beschriebenen Einflüssen noch die Inhomogenität im B_1 -Anregungsfeld hinzu, welche durch eine B_1 -Kartierung und Erweiterung des simulierten Lexikons mit in die Rekonstruktion der T_2 -Karten integriert wurde. Es zeigt sich, dass die B_1 -Werte im Zentrum des Phantoms über dem nominellen Wert liegen, was dem klassischen Central-Brightening einer Volumenspule bei hohen Feldstärken entspricht [CLS⁺05]. Gleichzeitig gibt es eine nur geringe Anregung des Messobjektes zum Spulenrand hin. Es wurde gezeigt, dass sich durch Messung und Einbeziehung des lokalen B_1 -Feldes eine hohe Genauigkeit in der Rekonstruktion der T_2 -Karten erreichen lässt. Dennoch zeigen sich Abweichungen speziell für sehr hohe und sehr niedrige B_1 -Werte. Bei sehr kleinen Anregungswinkeln liegt das Signal sehr nahe am Rauschlimit, was zu Rekonstruktionsfehlern der Relaxationszeiten führen kann. Die verwendete B_1 -Messsequenz verliert ihre Genauigkeit bei sehr hohen Anregungswinkeln, weshalb in diesen Bereichen eine Abweichung der berechneten T_2 -Werte durch eine fehlerbehaftete B_1 -Bestimmung vermutet werden kann [CKBA10].

Bei der qualitativen Analyse der rekonstruierten T_2 -Karten im Vergleich zu den Referenzdaten aus der Spinechomessung lassen sich weniger scharfe Kanten und Signalabweichungen an eben diesen erkennen. Bei der verwendeten ME-TSE-Sequenz wird der k -Raum symmetrisch von der Mitte nach außen gefüllt. Dies hat zur Folge, dass die einzelnen Linien eines zu einem bestimmten Echo gehörigen k -Raumes zu leicht unterschiedlichen Zeiten aufgenommen werden. Die zentralen Linien des k -Raumes, in welchen kleine Ortsfrequenzen kodiert sind, werden früher aufgenommen als die Randbereiche. Dieser Effekt des T_2 -Blurring kann mithilfe des vorgestellten lexikonbasierten Rekonstruktionsalgorithmus nicht kompensiert werden, da keine Information über die räumliche Struktur und das Auftreten von Kanten vorhanden ist. Durch die Wahl eines geringen Turbofaktors kann der Effekt des T_2 -Blurring eingedämmt werden, was allerdings zu einer Verlängerung der Messzeit führt.

Im Allgemeinen hängt der Kontrast einer T_2 -gewichteten Spinechosequenz auch von der T_1 -Relaxationszeit ab. Wie von PETROVIC *et al.* [PSS15] gezeigt, wird dieser Effekt nur relevant, wenn T_1 nahe bei T_2 liegt. In allen anderen Fällen ist der Einfluss nur gering oder kann für $T_1 \gg T_2$ vernachlässigt werden [SPU⁺14, LW10]. Aus diesem Grund wurde für die

Berechnung des Lexikons nur eine fixe T_1 -Zeit gewählt, welche dem Mittelwert einer typischen *in vivo* Messung des Kopfes entspricht. Alternativ müsste eine zusätzliche Messung der T_1 -Relaxationszeit stattfinden und das Lexikon würde sich um eine Dimension erweitern.

Abgesehen von den bereits bei den Phantommessungen bekannten und diskutierten Problemen, zeigten die *in vivo* Messungen bei einer Feldstärke von 7 T eine gute Übereinstimmung zwischen der lexikonbasierten Rekonstruktion aus ME-TSE-Daten und der Spinecho-Referenzmethode. Durch die zusätzliche Bewegung der Probanden während der langen Messzeit der Spinechosequenz und die Pulsation von Blut und CSF kommt es im Vergleich zu den Phantommessungen zu Bildartefakten in den T_2 -Referenzkarten. Zumindest was die Probandenbewegung während den Messungen betrifft, kann durch die verkürzte Messzeit die Wahrscheinlichkeit von größeren Bewegungen des Probanden verringert werden. Auffällig sind die großen Abweichungen der T_2 -Zeiten im Bereich des CSF in den Ventrikeln und der Sulci. Die transversale Relaxationszeit der Gehirnflüssigkeit ist deutlich größer als die im restlichen Hirngewebe und liegt somit im Bereich der T_1 -Zeit des CSF [CPJ⁺87]. Des weiteren wird durch das große T_1 in diesen Bereichen keine vollständige Relaxation innerhalb der Repetitionszeit T_R erreicht. Im restlichen Hirngewebe kann eine hinreichend vollständige Relaxation innerhalb von T_R angenommen werden.

Vergleichbare Messungen der T_2 -Relaxationszeiten des menschlichen Gehirns bei Feldstärken $B_0 \leq 3$ T ergeben in der weißen Substanz eine Relaxationszeit im Bereich von $T_2 \approx 60$ ms [BBA⁺17]. Für Ultra-Hochfeldmessungen sind in der Literatur keine Referenzwerte für menschliches Hirngewebe zu finden, welche unter Benutzung einer etablierten Referenzmethode wie SE oder CPMG bestimmt wurden. Verglichen mit dem Mittelwert über die hier gezeigten Probandenmessungen von $T_2 = (39 \pm 5)$ ms zeigen sich deutliche Abweichungen im Vergleich zu den Literaturwerten bei 3 T. Die Verringerung der T_2 -Werte in Gewebe bei steigender Feldstärke bis 7 T wurde bereits von einigen Studien beobachtet, eine Erklärung hierfür wurde nicht genannt [CG10, WAZ⁺11]. In Tierstudien wurde gezeigt, dass die T_2 -Relaxationszeiten im Rattengehirn bei Feldstärken über 4 T systematisch abnehmen [dGBM⁺06, PSB11]. Die hier gezeigten Phantommessungen zeigen hingegen keine Abhängigkeit von der Feldstärke, wie dies auch bereits von BERGER *et al.* [Ber13] festgestellt wurde.

Entsprechend der Relaxationstheorie von BLOEMBERGEN *et al.* [BPP48] sollte die transversale Relaxationszeit T_2 feldstärkenunabhängig sein, was aber zunächst nur für homogene Materialien ohne Mikrostruktur gilt. Dies war in den gemessenen Phantomen der Fall ist, welche lediglich aus Agarosegel bestehen. In der Arbeit von DE GRAAF *et al.* [dGBM⁺06] wird die Vermutung aufgestellt, dass Effekte wie Diffusion in Kombination mit der *in vivo* vorhandenen Mikrostruktur zu einer Verkürzung der effektiv messbaren T_2 -Relaxationszeit führen. Diese Vermutung würde die hier gezeigten Ergebnisse erklären, bedarf jedoch weiterer Untersuchungen.

Die verwendete Referenzmethode zur Bestimmung der T_2 -Zeiten mittels einer mehrfach durchgeführten Spinechosequenz liefert auch nur im Grenzfall einer verschwindenden Diffusion die korrekten T_2 -Werte des Messobjekts. Durch die Selbstdiffusion der Wassermoleküle

bewirken auch bei einer Spinechosequenz die Bildgebungsgradienten eine leichte Diffusionswichtung [CP54]. Exakter wäre eine CPMG-Sequenz als Referenzmethode gewesen, welche sich aber durch die zuvor beschriebenen Probleme des stark inhomogenen Anregungsfeldes nicht bei hohen Feldstärken realisieren lässt.

5.2 Einfluss von sphärischen Partikeln auf die Relaxationsrate ΔR_2^*

In Abschnitt 4.2 wurden die Ergebnisse zur Untersuchung des Einflusses mikroskopischer Partikel auf die Änderung der Relaxationsrate ΔR_2^* experimentell untersucht. Die ersten theoretischen Beschreibungen des Phänomens der Relaxationszeitänderung stammen aus den Jahren 1994 bis 1999 [KP99, KN18, KSZ⁺05]. In diesen Arbeiten wurden analytische Lösungen für das Verhalten der Relaxationsrate in Abhängigkeit von Teilchengröße und Diffusionskonstante hergeleitet. Da diese Gleichungen linear in der Suszeptibilitätsdifferenz zwischen den Partikeln und dem umgebenden Medium sind, liegt die Additivität der Effekte unterschiedlicher Suszeptibilitätsquellen nahe, wurde aber bisher noch nicht experimentell nachgewiesen.

Im ersten Teil des Abschnittes 4.2 wurde zunächst durch Monte-Carlo-Simulationen bestätigt, dass die prinzipielle Additivität sowohl im Static-dephasing-Regime (SDR), als auch im Diffusional-narrowing-Regime (DNR) gegeben ist, solange beide Teilchensorten die gleiche Größe haben. Für unterschiedliche Teilchengrößen ist die Additivität nur im SDR gegeben, da hier ΔR_2^* nicht vom Partikelradius abhängt. Die Eigenschaft der Additivität der Relaxationsraten ΔR_2^* im SDR wird in Abschnitt 5.4 noch von weiterführender Bedeutung sein.

Das Hauptziel der in Abschnitt 4.2 vorgestellten Ergebnisse besteht in der experimentellen Validierung dieser Theorie. Zunächst mussten geeignete Phantommaterialien und eine geeignete Bauweise der Phantome untersucht werden. Aus diesem Grund wurden die Versuche zur Größenabhängigkeit der Relaxationsrate ΔR_2^* für eine einzelne Teilchensorte durchgeführt und mit den Theorie- und Simulationen verglichen. Für die Herstellung der Phantome wurden wasserunlösliche Salze ausgewählt, die in verschiedenen Partikelgrößen verfügbar waren. Allgemein sind Salze meist leicht diamagnetisch [crc08], weshalb hier problemlos ein passender Stoff gefunden werden konnte. Salze mit positiver Suszeptibilität sind oft stark paramagnetisch und deshalb nicht für den Bau der hier benötigten Phantome geeignet. Neben Eisensalzen sind dies oft Schwermetall- oder Seltenerdmetallsalze. Wolframcarbid wurde deshalb als ein verhältnismäßig gut verfügbares¹ und ungiftiges Salz geeigneter Suszeptibilität für den Bau der Phantome ausgewählt. Nachteilig ist hier die sehr hohe Dichte des Materials zu nennen. Hierdurch kam es zu verstärkten Sedimentationseffekten der Wolframcarbidpartikel während des Aushärtens der Gelatine, wodurch das gewünschte Volumenverhältnis von Wolframcarbid zu Agarose nicht erreicht werden konnte. Auch bei den Kalziumkarbonatpar-

¹Obwohl Wolframcarbid vornehmlich zur Herstellung von Werkzeugen zur Metallbearbeitung eingesetzt wird, findet es auch in nicht zivilen Bereichen seine Anwendung. Es wird unter anderem durch seine hohe Dichte als Neutronenreflektor in Kernwaffen eingesetzt, um die kritische Masse an spaltbarem Material herabzusetzen. Aus diesem Grund steht auch der Handel mit Wolframcarbid, vor allem mit außereuropäischen Unternehmen, unter entsprechender Kontrolle.

tikeln konnten leichte Sedimentationseffekte beobachtet werden, welche aber aufgrund der geringeren Dichte im Vergleich zu Wolframcarbid weniger stark auftraten.

Es zeigte sich, dass das Phantom, welches Kalkpartikel enthält, bei allen Feldstärken eine gute Übereinstimmung zwischen den Messungen und den Simulationen zeigt. Die systematisch zu kleinen Werte für ΔR_2^* könnten durch die oben beschriebenen Sedimentationseffekte verursacht sein. Die beiden Messungen an verschiedenen Scannern bei einer Feldstärke von 3 T zeigen eine gute Übereinstimmung. Dies lässt darauf schließen, dass die Messmethode und der verwendete Fitalgorithmus ARLO zuverlässige und reproduzierbare quantitative Ergebnisse liefern. Bei einer Feldstärke von $B_0 > 3$ T liegen die größten Partikel des Kalkphantomes im SDR, was wichtig für deren spätere Verwendung im Mischungsphantom war.

Die Messungen im Wolframcarbidphantom zeigen hingegen eine deutliche Feldstärkenabhängigkeit. Bei einer Feldstärke von 1,5 T stimmen die Messwerte innerhalb der Standardabweichungen noch mit den Simulationen überein. Erwartungsgemäß müsste ΔR_2^* bei Erhöhung der Feldstärke ebenfalls um den gleichen Faktor größer werden. In den Messungen ist allerdings nur ein leichter Anstieg zu beobachten. Der Einfluss von unerwünschten T_1 -Effekten, die beispielsweise erst bei hohen Feldstärken in Erscheinung treten könnten, kann ausgeschlossen werden. Für die Messungen bei 7 T, wo die Abweichungen in den Relaxationszeitkarten am gravierendsten waren, sind in den T_1 -Karten keine Effekte durch die Wolframcarbidpartikel erkennbar. Es zeigt sich eine unveränderte longitudinale Relaxationszeit über das gesamte Phantom hinweg, egal ob im reinen Agarose-/Gelatinegel oder in den Bereichen, welche die Wolframcarbidpartikel enthalten.

Paramagnetische Stoffe können prinzipiell eine feldstärkenabhängige Suszeptibilität besitzen. Hierzu wurde die Magnetisierung einer Wolframcarbidprobe bei verschiedenen Feldstärken bis 5 T mithilfe eines Magnetometers bestimmt. Der lineare Verlauf zwischen M und H in Abbildung 4.22 gibt keine Hinweise auf eine Feldstärkenabhängigkeit von χ . Mit einer nichtkonstanten Suszeptibilität lassen sich die Abweichungen der gemessenen Relaxationsrate, welche ab einer Feldstärke von 3 T sichtbar sind, nicht erklären. Als Nebenprodukt konnte mit dieser Messung auch die Suszeptibilität des verwendeten Wolframcarbidpulvers zu $\chi_{WC} = +10,9 \pm 0,6$ ppm bestimmt werden. Die so ermittelte Suszeptibilität stimmt innerhalb der Fehler mit dem angegebenen Literaturwert überein und bestätigt somit die eher dürftige Quellenlage zur magnetischen Suszeptibilität von Wolframcarbid.

Wolfram besteht zu 14,3 % aus dem natürlichen und stabilen Isotop ^{183}W . Dieses besitzt eine Kernspinquantenzahl von $I_W = \frac{1}{2}$ und kann somit prinzipiell durch Dipol-Dipol-Wechselwirkungen mit den Wasserstoffkernen interagieren. Eine potentielle Wechselwirkung würde aber zu einer Verstärkung der Relaxationsmechanismen führen. Somit bleibt die Beobachtung, dass die Relaxationsrate ΔR_2^* nicht in der zu erwartenden Stärke mit steigendem Magnetfeld zunimmt, ungeklärt.

Ähnliche Experimente zur Untersuchung des Einflusses von sphärischen Partikeln auf die Relaxationsrate ΔR_2^* wurden von WEISSKOFF *et al.* [WZBR94] durchgeführt, wobei gute Übereinstimmungen zwischen Theorie und den Relaxationsmessungen erzielt werden konnten.

Als sphärische Objekte wurden hier Kunststoffkügelchen genutzt. Da diese eine ähnliche Suszeptibilität wie Wasser aufweisen, wurde die Suszeptibilität des umgebenden Mediums durch Zugabe von Dysprosium-Diethylentriaminpentaessigsäure (Dy-DTPA) verändert. Die Suszeptibilität der Lösungen wurde dann allerdings indirekt über eine bildbasierte MR-Messung, bei der aus der Größe von Suszeptibilitätsartefakten die zugrundeliegende Suszeptibilität berechnet wurde, bestimmt [WK92]. Dies legt einen Zirkelschluss für die Bestimmung der Relaxationszeiten nahe. Des weiteren kann mit dieser Methode nur eine Sorte von Teilchen mit einer bestimmten Suszeptibilität gemessen werden. Die experimentelle Bestimmung der Relaxationszeit ΔR_2^* für Mischungen von Teilchen unterschiedlicher Suszeptibilität sind mit der Methode von WEISSKOFF *et al.* nicht möglich.

Die hier vorgestellten Experimente mit Mischungen aus Kalziumkarbonat- und Wolframcarbidpartikeln zeigen mit Ausnahme der Messungen bei 7 T eine gute Übereinstimmung mit den theoretischen Werten, welche durch die Theorie im SDR beschrieben werden. Es wurde angenommen, dass die Partikel hinreichend groß sind, so dass die Einflüsse von Diffusionseffekten beim Mischungsphantom vernachlässigt werden können. Die beobachteten Abweichungen bei den Messungen bei 7 T stammen vornehmlich aus dem Verhalten der Wolframcarbidpartikel, die bei hohen Feldstärken ein nicht verstandenes Relaxationsverhalten bewirken. Das Mischungsphantom wurde so konstruiert, dass es auch einen Selbstkonsistenztest erlaubt. Es hat sich gezeigt, dass die Relaxationsraten in den VOIs, welche Mischungen aus beiden Partikelsorten enthalten, der Summe der gemessenen Relaxationsraten aus den VOIs mit jeweils nur einer Partikelsorte entspricht. Dieser Selbstkonsistenztest lieferte für alle Feldstärken eine sehr gute Übereinstimmung innerhalb der Standardabweichungen. Unabhängig davon, dass die absoluten Relaxationsraten bei hohen Feldstärken von der analytischen Lösung im SDR abweichen, konnte gezeigt werden, dass sich beim Vorhandensein von Strukturen unterschiedlicher Suszeptibilität die gemessene Relaxationsrate als Linearkombination der Einzelrelaxationsraten darstellen lässt. Dieses Ergebnis ist eine fundamentale Voraussetzung für die in Abschnitt 5.4 diskutierte Methode zur Trennung von dia- und paramagnetischen Einflüssen auf die Suszeptibilitätskarten, welche hier erstmals experimentell gezeigt werden konnte.

5.3 Additivität der Suszeptibilität und Einfluss von Mikrostruktur

Moderne MR-Tomographen verfügen in der Regel über sogenannte Mehrkanalempfangsspulen, bei denen mindestens zwei Spulenelemente das MR-Signal empfangen. Einer der grundlegendsten Schritte in der Berechnung von Suszeptibilitätskarten aus MR-Phasendaten ist die korrekte Kombination der Informationen aus den Einzelkanalspulen zu einer einzigen Phasenkarte. Abhängig von der Qualität der Spulenkombination kann die Dipolinversion nur mangelhaft oder gar nicht durchgeführt werden, wenn beispielsweise die Phasendaten sehr rauschig sind oder Phasensingularitäten enthalten [RBK⁺16]. Die nahezu optimale Spulenkombination kann mit der Methode von ROEMER [RESM90] durchgeführt werden. Dies setzt

allerdings ein MR-System mit einer Volumenspule mit homogenem Empfangsprofil über das gesamte FoV voraus. Für Niederfeldgeräte ist diese Bedingung noch näherungsweise erfüllt, bei Ultra-Hochfeldgeräten fehlt diese Komponente in der Regel vollständig.

Die alternativ verwendete Spulenkombination ASPIRE für die Messungen bei 7 T nimmt mit der Echozeitbedingung $T_{E,2} = 2 \cdot T_{E,1}$ auch indirekt eine lineare Phasenentwicklung in Abhängigkeit der Echozeit an [EDB⁺18]. Diese Annahme ist zwar für homogene Materialien physikalisch gerechtfertigt, sobald die Proben eine Mikrostruktur enthalten, oder Diffusionseffekte auftreten, darf diese Vereinfachung allerdings nicht *a priori* angenommen werden.

In Abschnitt 4.3 wurde untersucht, ob die auf den MR-Scannern implementierten Algorithmen zur Spulenkombination Fehler in den Phasenkarten erzeugen und wie stark deren Einfluss auf die rekonstruierten Phasendaten und die daraus berechneten Suszeptibilitätskarten sind. Zum Vergleich wurden die Suszeptibilitätskarten direkt aus den Einzelkanaldaten berechnet und erst im Anschluss zu einem Gesamtbild zusammengefügt, was das Problem einer falschen Spulenkombination umgeht. Eine ähnliche Methode zur Umgehung von Artefakten durch eine falsche Spulenkombination wurde bereits von SOON vorgestellt [SUR⁺17]. Die Kombination der Einzelkanaldaten erst nach der Berechnung der QSM birgt allerdings auch das Problem der korrekten Referenzierung der Einzelkanaldaten. Prinzipiell können die Suszeptibilitätswerte nach der Dipolinversion nicht als Absolutwerte angesehen werden, sondern sind nur relativ zueinander für diese eine Messung gültig. Eine Vergleichbarkeit kann nur über eine Referenzierung auf ein Gebiet homogener Suszeptibilität erfolgen. In der *in vivo* Bildgebung des Kopfes geschieht dies meist durch Referenzierung auf die Gehirnflüssigkeit CSF [SSE⁺17]. Im vorliegenden Fall der Phantommessungen wurde die Referenzierung auf das Agarosegel genutzt, da dieses in allen Datensätzen der Einzelkanalspulen sichtbar war. Der Vergleich beider Kombinationsmethoden zeigte lediglich einen Unterschied der berechneten Suszeptibilitätskarten in Form eines konstanten Offsets, eine Echozeitabhängigkeit konnte im Rahmen der durchgeführten Experimente für keine der beiden Methoden beobachtet werden. Als Konsequenz wurde die Kombination der Einzelkanaldaten direkt auf dem MR-Scanner als zuverlässige und praktikable Lösung für die weiteren Berechnungen der Phasenkarten verwendet.

Die wichtigste Beobachtung, welche sowohl bei der Rekonstruktion aus den kombinierten, sowie aus den un kombinierten Einzelkanaldaten gemacht werden konnte, ist die Abhängigkeit der aus den Phasendaten bestimmten Suszeptibilität von der Teilchengröße. Die Theorie, die der Suszeptibilitätsrekonstruktion aus MR-Phasendaten zugrunde liegt, geht zunächst von sphärischen Einheitsdipolen aus. Der Gesamteffekt auf die Phase des gemessenen MR-Signals sollte somit, im Fall von sphärischen Suszeptibilitätsquellen, nur vom Volumenanteil der Suszeptibilitätsquellen und nicht von deren Größe abhängig sein. Ähnlich wie bei der Bestimmung der Relaxationszeit ΔR_2^* , tritt auch bei der Messung der Phase eine Art Mittelungseffekt auf, der zu einer Abhängigkeit der gemessenen Suszeptibilität von der Partikelgröße führt. Dieser Effekt konnte in den Phantomen mit Kalziumkarbonat- und Wolframcarbidpartikeln bestätigt werden. Einige Röhrchen wichen allerdings von dieser Systematik, dass die

gemessene Suszeptibilität sowohl mit steigender Konzentration, als auch mit größerem Partikelradius zunimmt, ab. Dies liegt vermutlich darin begründet, dass es bei der Herstellung der Phantome zu Abweichungen im Volumenanteil der jeweiligen Partikel kam. Insbesondere bei den größeren Partikeln konnte trotz ständigen Rührens während der Abkühlungsphase des Gelatinegels eine Sedimentation der Partikel nicht vollständig verhindert werden. Das entspricht auch der Beobachtung, dass die Abweichungen hin zu betragsmäßig kleineren Suszeptibilitäten erfolgte.

Vergleicht man die gemessenen Suszeptibilitäten mit den aus dem WIEDEMANN'schen Gesetz berechneten Gesamtsuszeptibilitäten für die einzelnen VOIs, so ergibt sich eine systematische Abweichung aller Messwerte, auch für die größten Partikel. Die Suszeptibilitätswerte werden bei den hier vorgestellten Messungen etwa um den Faktor 1,5 - 2 unterschätzt. Die Abweichung der gemessenen Suszeptibilität für die hier verwendete Art von Phantomen kann unterschiedliche Ursachen haben. In der Literatur wird selten hinterfragt, wie quantitativ die Suszeptibilitätsbildgebung auf Grundlage von MR-Phasendaten überhaupt ist. Oftmals wird die Tatsache, dass sich die Messwerte in Phantomen und *in vivo* an unterschiedlichen Scannern und bei unterschiedlichen Feldstärken reproduzieren lassen, bereits als Beweis für die quantitative Eigenschaft dieser Methode herangezogen [HP19, LSK⁺12]. Diese Ergebnisse zeigen jedoch lediglich, dass die verwendeten Rekonstruktionsmethoden alle ähnliche Ergebnisse erzeugen und zumindest untereinander vergleichbar sind. Ein Vergleich der mittels MR bestimmten Suszeptibilität mit etablierten Methoden zur Suszeptibilitätsbestimmung wie der SQUID-Magnetometrie wurde in der Literatur bislang noch nicht durchgeführt.

Ein wichtiger Schritt innerhalb der Suszeptibilitätsrekonstruktion, welcher Ursache der beobachteten Abweichungen sein könnte, ist die Hintergrundfeldentfernung. Wie von SCHWESER *et al.* gezeigt, gibt es nur geringe Unterschiede zwischen den gebräuchlichen Hintergrundentfernungsmethoden [SRR⁺17, SW14]. Generell basieren die Methoden zur Hintergrundfeldentfernung auf dem Grundkonzept der Harmonizität des Hintergrundfeldes. Bereits in anderen Arbeiten wurde vermutet, dass durch Verletzung der Randbedingungen globale Fehler bei der Hintergrundfeldentfernung auftreten [SRR⁺17], eine abschließende theoretische oder experimentelle Behandlung ist nicht bekannt.

Die eigentliche Dipolinversion nutzt in ihrer gebräuchlichen Form das Modell von sphärischen Einheitsdipolen, welche die makroskopischen Feldverzerrungen erzeugen. Annahme ist hierbei, dass die Suszeptibilitätsverteilung auf der Größenskala der verwendeten Voxelgröße glatt ist. Eine Substruktur innerhalb der Voxel ist in diesem Modell nicht vorgesehen, das Voxel gilt als kleinste Einheit in diesem Modell. Dennoch wird es aufgrund seiner Einfachheit für fast alle Rekonstruktionsalgorithmen verwendet, da nur in diesem vereinfachten Modell die Lösung des inversen Problems sinnvoll möglich ist. Die in dieser Arbeit verwendeten Phantome besitzen allerdings eine Substruktur innerhalb der einzelnen Voxel und erfüllen diese Annahme nicht. Es muss angenommen werden, dass für die Bestimmung der Suszeptibilität das Voxel als eine homogene Einheit mit einer gemittelten Suszeptibilität anzusehen ist. Die Abweichung zwischen gemessener Suszeptibilität und der theoretischen Volumensuszeptibi-

lität gemäß des WIEDEMANN'schen Gesetzen kann somit nicht abschließend geklärt werden, eine Verletzung der Annahmen für das Modell der aktuellen Theorie zur Suszeptibilitätsbildung liegt allerdings nahe.

Darüber hinaus ist allerdings die Beobachtung wichtig, dass sich die gemessenen Suszeptibilitäten beim Vorhandensein von para- und diamagnetischen Partikeln als Linearkombination der jeweiligen Einzelkomponenten beschreiben lassen. Dass die Suszeptibilität für nur eine Art von Suszeptibilitätsquelle linear zu deren Konzentration ist, wurde bereits in anderen Arbeiten bestätigt [DZV⁺20, WRO⁺15, WL15]. Die Additivität von Suszeptibilitäten unterschiedlichen Vorzeichens wurde in dieser Arbeit erstmals experimentell bestätigt und legt somit einen weiteren Grundstein für die im folgenden Kapitel zwingend erforderlichen Annahmen, welche für die Methode zur Trennung der Einflüsse von positiven und negativen Suszeptibilitätsquellen gemacht werden.

5.4 Trennung von Suszeptibilitätsquellen verschiedenen Vorzeichens

In diesem Abschnitt konnten die Ergebnisse zur Addition der Relaxationszeiten aus Abschnitt 4.2 und der Linearität der gemessenen Suszeptibilität aus Abschnitt 4.3 zusammengeführt werden, um einen Rekonstruktionsalgorithmus zur Trennung von positiven und negativen Suszeptibilitätsquellen zu erstellen.

Eine wichtige Grundlage für die Anwendung des vorgestellten Trennungsalgorithmus war die Bestimmung des sogenannten Magnitudenzerfallskerns D^m . Dieser gibt letztendlich die Proportionalitätskonstante zwischen dem Betrag der gemessenen Suszeptibilität und der aus dieser Suszeptibilitätsverteilung resultierenden Relaxationsrate ΔR_2^* an. Eine wichtige Annahme für die Bestimmung von D^m ist, dass sich das System im SDR befinden muss. Aus Abschnitt 4.3 ist bekannt, dass die gemessenen Suszeptibilitätswerte nicht mit der Theorie des WIEDEMANN'schen Gesetzes übereinstimmen, was vermutlich darin begründet ist, dass die Annahmen des zugrunde liegenden Modells nicht erfüllt sind. Dies hatte somit auch Auswirkungen auf die Bestimmung des Magnitudenzerfallskerns, welcher mit dem experimentell bestimmten Wert von $194,5 \text{ T}^{-1} \text{ s}^{-1} \text{ ppm}^{-1}$ fast doppelt so hoch war, wie der im SDR vorhergesagte Wert von $107,8 \text{ T}^{-1} \text{ s}^{-1} \text{ ppm}^{-1}$ (vgl. Gleichung 3.23). Für die Bestimmung von D^m wurden die Suszeptibilitätskarten verwendet, welche aus den kombinierten Spulendaten mithilfe des MEDI-Algorithmus berechnet wurden.

Ein weiterer essentieller Parameter, der für die Abstimmung des vorgestellten Trennungsalgorithmus notwendig ist, ist der Regularisierungsparameter λ_m . Zusammen mit dem Parameter λ_p werden durch diese beiden Werte die Einflüsse der Phasenkarten und der Relaxationszeitkarten auf die resultierenden Suszeptibilitätskarten bestimmt. Um dem Problem eines sogenannten Inverse Crime [MS12] entgegenzuwirken, wurde den Daten nach Berechnung des Vorwärtsproblems Rauschen hinzugefügt. Das Rauschen der Magnitudendaten wurde mithilfe einer RICE-Verteilung modelliert [GP95], das Phasenrauschen durch eine GAUß-

Verteilung mit Mittelwert null [Haa11]. Das Rauschniveau betrug für beide Signale 1 % des Maximalwertes der Magnitude beziehungsweise der Phase. So konnte eine triviale Lösung des inversen Problems verhindert werden. Der vorgestellte Algorithmus zur Trennung von positiven und negativen Suszeptibilitätsquellen zeigt sich relativ robust gegen die Wahl des Regularisierungsparameters λ_m . Dieser sorgt in einem Bereich von $0,01 < \lambda_m < 1000$ für eine minimale Abweichung der rekonstruierten Suszeptibilitätskarten im Vergleich zu den zugrunde liegenden Suszeptibilitätswerten des Softwarephantoms.

Die Validierung der Ergebnisse aus dem Softwarephantom wurde an dem Mischungsphantom, welches Partikel mit positiver und negativer Suszeptibilität enthielt, durchgeführt. Die berechneten Karten für χ^+ und χ^- entsprechen der Verteilung von Kalziumkarbonat, welches eine negative Suszeptibilität besitzt, und Wolframcarbid, welches eine positive Suszeptibilität besitzt. Vor allem die Bereiche, welche beide Partikelsorten enthalten, konnten in ihre zugrunde liegenden Suszeptibilitätswerte aufgetrennt werden. Hiermit wurde erstmals die prinzipielle Machbarkeit einer Trennung von Suszeptibilitätsquellen unterschiedlichen Vorzeichens in einem Phantomexperiment nachgewiesen. In der hier vorgestellten Form startet die iterative Rekonstruktion der Suszeptibilitätskarten mit einer Nullmatrix. Für eine schnellere Konvergenz des Algorithmus könnte als Startwert auch eine Abschätzung der Gesamtsuszeptibilität verwendet werden, die aus einer simplen Rekonstruktion wie der k -Raum-Division berechnet wird. Im vorgestellten Algorithmus wurde keine Implementierung einer automatischen Referenzierung der Suszeptibilitätskarten vorgenommen. Der Algorithmus besitzt als die beiden Eingabewerte zum einen die Information zur Relaxationsrate ΔR_2^* , welche als absoluter Wert angesehen werden kann, als auch die Phaseninformation in den Phasenkarten. Eine bekannte Suszeptibilitätsverteilung kann allerdings zu unterschiedlichen Phasenkarten in der MR-Bildgebung führen, weshalb Phaseninformation nur bis auf einen konstanten Offset bekannt ist. Bei der klassischen Suszeptibilitätsbildgebung gab es bereits Ansätze, eine interne Referenzierung der Suszeptibilitätskarten beispielsweise auf das CSF des Gehirns zu implementieren [LSY⁺18, YNP⁺18]. Bei dem in dieser Arbeit vorgestellten Algorithmus ergibt sich durch die zusätzliche Information aus den absoluten Relaxationsraten in gewisser Weise eine automatische Referenzierung. Die Relaxationsrate ΔR_2^* wurde relativ zu Wasser (bzw. zu dem Gelatineröhrchen ohne zusätzliche Partikel) bestimmt, wodurch auch indirekt der Nullpunkt der Suszeptibilität auf dieses Areal festgelegt wurde. Während der Rekonstruktion der Suszeptibilitätskarten geht diese Eigenschaft inhärent mit in das Minimierungsproblem mit ein, wodurch die Suszeptibilitätskarten eine automatische Normierung erhalten. Diese Eigenschaft der inhärenten Referenzierung muss allerdings noch weiter untersucht werden. Gegebenenfalls muss eine zusätzliche Referenzierung der Suszeptibilitätswerte automatisch nach jedem Iterationsschritt auf einen bestimmten Bereich innerhalb des Phantoms (hier das Röhrchen mit Gelatinegel) erfolgen.

Die Anwendung des Rekonstruktionsalgorithmus auf den *in vivo* Datensatz zeigt deutliche Abweichungen im Vergleich zur Messung für die rekonstruierten Karten der Feldverzerrung

∂B und der Relaxationsrate ΔR_2^* . Zunächst stellt sich bei der *in vivo* Messung die Frage nach der korrekten Bestimmung der Relaxationsrate ΔR_2^* . In den Phantomexperimenten wurde davon ausgegangen, dass sich das System im Static-dephasing-Regime befindet. Hiermit konnte die Berechnung von ΔR_2^* als Differenz zwischen der Karte für R_2^* und dem Mittelwert des Bereiches ohne Partikel gerechtfertigt werden. Das menschliche Gehirn besteht vornehmlich aus Nervenfasern und Nervenfaserbündeln mit einem Durchmesser zwischen etwa $1\ \mu\text{m}$ und $5\ \mu\text{m}$ [DCB⁺11]. Des weiteren müssen Nervenfasern als lange Zylinder betrachtet werden, und zeigen somit Abweichungen von den Relaxationseigenschaften, wie sie bei kugelförmigen Objekten zu erwarten sind [YH94, BZZ⁺18]. Beide Faktoren, sowohl die Geometrie und der Aufbau des Gehirngewebes, sowie die Verletzung der Bedingungen des SDR durch die kleinen Axondurchmesser, deuten darauf hin, dass die grundlegenden Annahmen der Relaxationstheorie *in vivo* nicht erfüllt sind [SZ18]. Auch die Voraussetzungen zur Theorie zur Suszeptibilitätsrekonstruktion sind im Hirngewebe nicht erfüllt. Es gibt bereits Arbeiten, welche den Einfluss langer Zylinder anstatt sphärischer Einheitsdipole in der Suszeptibilitätsbildgebung untersucht haben [LTD⁺17, LLD⁺17]. Hier wurden allerdings nur Vergleichsrechnungen angestellt, mit denen der Fehler zwischen dem Modell der kugelförmigen und zylinderförmigen Suszeptibilitätsquellen abgeschätzt wurde. Es ist nicht bekannt, dass eine Lösung des inversen Problems im Zylindermodell bisher implementiert wurde, weshalb hierzu auch keine Inversionsalgorithmen verfügbar sind. Die Verletzung der Annahmen sowohl für die Berechnung der Relaxationsrate, als auch der Suszeptibilität wirken sich auch auf die Bestimmung des Magnitudenzerfallskerns aus. Deshalb hat sein Wert, welcher in den Phantomexperimenten bestimmt wurde, mit großer Wahrscheinlichkeit *in vivo* keine Gültigkeit. Eine Bestimmung des Magnitudenzerfallskerns für Hirngewebe ist mit der hier vorgestellten Herangehensweise nicht möglich, da hierzu Hirnregionen notwendig wären, welche ausschließlich Strukturen positiver oder negativer Suszeptibilität enthalten. Eine iterative Bestimmung des Magnitudenzerfallskerns durch Minimierung der Differenz zwischen rekonstruierten und gemessenen Werten für ∂B und ΔR_2^* wäre eine mögliche Herangehensweise. Hierzu muss aber zunächst die Theorie zur Relaxation und Suszeptibilitätsbildgebung in Gewebe weiter untersucht werden.

In diesem Abschnitt konnte gezeigt werden, dass der entwickelte Algorithmus zur Trennung von Suszeptibilitätsquellen unterschiedlichen Vorzeichens prinzipiell in einer Versuchsanordnung, welche die Voraussetzungen des Static-dephasing-Regimes erfüllt, angewendet werden kann und dort eine zuverlässige Trennung von Suszeptibilitätsquellen unterschiedlicher Vorzeichen erreicht. Für die weiterführende Anwendung *in vivo* müssen die grundlegenden Modelle zur Relaxationstheorie, vor allem aber zur Suszeptibilitätsbildgebung und der Dipolinversion, angepasst und erweitert werden.

6 Zusammenfassung und Ausblick

Geschrieben steht: »Im Anfang war das Wort!«
Hier stock ich schon! Wer hilft mir weiter fort?
Ich kann das Wort so hoch unmöglich schätzen,
Ich muß es anders übersetzen,
Wenn ich vom Geiste recht erleuchtet bin.
Geschrieben steht: Im Anfang war der Sinn.
Bedenke wohl die erste Zeile,
Daß deine Feder sich nicht übereile!
Ist es der Sinn, der alles wirkt und schafft?
Es sollte stehn: Im Anfang war die Kraft!
Doch, auch indem ich dieses niederschreibe,
Schon warnt mich was, daß ich dabei nicht bleibe.
Mir hilft der Geist! Auf einmal seh ich Rat
Und schreibe getrost: Im Anfang war die Tat!

Goethe, Johann Wolfgang von: Faust.
Eine Tragödie. Tübingen, 1808

In dieser Arbeit wurden zwei große Themenkomplexe zur Weiterentwicklung der quantitativen Bildgebung mittels Magnetresonanztomografie behandelt. Zum einen wurde eine Methode zur T_2 -Kartierung entwickelt, welche auch bei hohen Feldstärken von 7 T anwendbar ist. Durch die Verwendung einer Multi-Echo-Turbo-Spinechosequenz (ME-TSE-Sequenz) mit verringertem Refokussierungswinkel können kurze Messzeiten mit einer geringen SAR-Belastung ermöglicht werden. Ein zweiter Teil dieser Arbeit war die Entwicklung und Validierung eines Algorithmus zur Trennung positiver und negativer Suszeptibilitätsquellen innerhalb desselben Voxels, mit dem grundlegende Untersuchungen des Relaxationsverhaltens und der Suszeptibilitätsbildgebung beim Vorhandensein von Mikrostruktur einher gingen.

Die schnelle T_2 -Kartierung an Ultra-Hochfeldgeräten wird in der Regel durch die hohe HF-Leistung und die damit verbundene SAR-Limitation erschwert. Die Reduzierung des Refokussierungswinkels bringt zwar eine Reduktion der SAR-Belastung, fordert allerdings eine aufwändigere Rekonstruktion der T_2 -Karten aus den MR-Bilddaten. In dieser Arbeit wurde eine lexikonbasierte Rekonstruktionsmethode für die T_2 -Kartierung vorgestellt, welche sowohl die Einflüsse von verminderten Refokussierungswinkeln in einer ME-TSE-Sequenz, als auch die B_1 -Feldinhomogenitäten der UHF-Sendespulen und die Abweichung der Schichtprofile mit einbezieht. Durch BLOCH-Simulationen und Verwendung des Extended-Phase-Graph-Algorithmus konnte eine zuverlässige Vorhersage der auftretenden Echointensitäten unter Berücksichtigung der oben genannten Einflussfaktoren getroffen werden. Die Methode wurde in Phantomexperimenten bei 1,5 T und 7 T validiert und zeigte im Vergleich zur Referenzmessung mit einer Spinechosequenz eine Abweichung von $(8, 1 \pm 7, 6) \%$ für die Messung bei 1,5 T und $(5, 4 \pm 5, 8) \%$ für die Messung bei 7 T mit einem Refokussierungswinkel von 120° . Bei den *in vivo* Messungen an vier gesunden Probanden konnte bei einer Feldstärke von 7 T in der grauen Substanz ein Mittelwert von $T_2 = (55 \pm 2) \text{ ms}$ und in der weißen Substanz von $T_2 = (39 \pm 5) \text{ ms}$ bestimmt werden.

Der zweite Teil dieser Arbeit hatte das Ziel, einen Algorithmus zur Trennung der Einflüsse von positiven und negativen Suszeptibilitätsquellen innerhalb desselben Voxels zu implementieren und dessen grundlegende physikalische Voraussetzungen zu prüfen und zu validieren. Zunächst wurde hierzu der Einfluss von sphärischen Partikeln auf die Änderung der Relaxationsrate ΔR_2^* untersucht. Durch Monte-Carlo-Simulationen und Phantomexperimente konnte erstmals experimentell bestätigt werden, dass sich im Falle von vernachlässigbaren Diffusionseffekten die Gesamtrelexationsrate eines Gemisches aus mikroskopischen Suszeptibilitätsquellen unterschiedlichen Vorzeichens als Linearkombination der Einzelrelaxationsraten beschreiben lässt. Die Phantomexperimente wurden mit Kalziumkarbonatpartikeln als Modell für diamagnetische Suszeptibilitätsquellen und mit Wolframcarbidpartikeln als Modell für paramagnetische Suszeptibilitätsquellen durchgeführt. Des Weiteren wurde die Additivität der Suszeptibilitätseffekte in der quantitativen Suszeptibilitätsbildgebung (QSM) untersucht. Hier konnte ebenfalls erstmals experimentell quantitativ gezeigt werden, dass sich Suszeptibilitätseffekte von Suszeptibilitätsquellen entgegengesetzten Vorzeichens aufheben. Dies wurde ebenfalls in Phantomexperimenten nachgewiesen. Dennoch konnte eine Diskrepanz zwischen der gemessenen Suszeptibilität und der berechneten Suszeptibilität nach dem WIEDEMANN'schen Gesetz beobachtet werden. Dieses bereits bekannte Problem der Unterschätzung von Suszeptibilitätswerten in der Suszeptibilitätsbildgebung mittels MR-Phasendaten liegt vermutlich in der Verletzung der grundlegenden Annahmen des Modells zur Suszeptibilitätsbildgebung begründet.

Diese beiden Bedingungen zur Additivität der Relaxationsraten ΔR_2^* und der gemessenen Suszeptibilität χ waren Grundlage für die Erstellung eines Algorithmus zur Trennung para- und diamagnetischer Suszeptibilitätsquellen innerhalb desselben Voxels. Durch Bestimmung des Magnitudenzerfallskerns D^m und des LAGRANGE-Multiplikators λ_m konnte sowohl im Softwarephantom als auch in gemessenen Phantomdaten die Machbarkeit der beschriebenen Trennung bestätigt werden. Eine Patientenmessung zeigte, dass die Ergebnisse aus den Phantommessungen und die Gültigkeit der zugrunde liegenden Theorie zur Relaxation und den Suszeptibilitätseffekten nur eingeschränkt auf *in vivo* Daten übertragen werden dürfen.

Das Hauptziel einer Weiterentwicklung des vorgestellten Trennungsalgorithmus muss darin bestehen, den Einfluss der Mikrostruktur auf die Relaxationsrate und die Suszeptibilitätsbildgebung, wie sie *in vivo* zu finden ist, weiter zu untersuchen. Potentiell besteht das Risiko, dass die notwendigen Bedingungen so stark verletzt sind, dass eine sinnvolle Anwendung *in vivo* nicht oder nur eingeschränkt möglich sein könnte. Trotz alledem böte eine Trennung von Suszeptibilitätsquellen ein weitreichendes Potential für die Untersuchung neurodegenerativer Erkrankungen wie der multiplen Sklerose (MS). Hiermit könnte beispielsweise die Entstehung und Entwicklung der MS-Läsionen in ihren einzelnen Stadien von der Demyelinisierung über die Infiltration eisenhaltiger Makrophagen bis hin zur Remyelinisierung überwacht werden, da sich die Suszeptibilität in jedem dieser Stadien grundlegend ändert. Dies hätte einen hohen diagnostischen, wie prognostischen Wert für die Patienten, da nichtinvasiv auch das Therapieansprechen überwacht werden könnte.

Literaturverzeichnis

- [Abr11] A. Abragam. *The principles of nuclear magnetism*. International series of monographs on physics. Oxford Univ. Pr., Oxford [u.a.], repr. edition, 2011.
- [ASSJ13] S.W. Anderson, O. Sakai, J.A. Soto, and H. Jara. Improved t2 mapping accuracy with dual-echo turbo spin echo: Effect of phase encoding profile orders. *Magnetic Resonance in Medicine*, 69(1):137–143, 2013.
- [Bac18] P. Bachert. *Medizinische Physik*. Lehrbuch. Springer Spektrum, Berlin, 2018. Literaturangaben. ; Vorangegangen ist das dreibändige Lehrbuch ”Medizinische Physik 1-3”.
- [BBA⁺17] J.Z. Bojorquez, S. Bricq, C. Acquitter, F. Brunotte, P.M. Walker, and A. Lalande. What are normal relaxation times of tissues at 3 t? *Magnetic Resonance Imaging*, 35:69–80, 2017.
- [BdLS12] C. Bakker, H. de Leeuw, and P.R. Seevinck. Selective depiction of transitions using laplace-filtered phase maps. *Magnetic Resonance Imaging*, 30(5):601–609, 2012.
- [Ber13] M.C. Berger. *Relaxometrische und echopfadefilterte neurofunktionelle Kernspintomographie*. Heidelberg University Library, 2013.
- [BESB15] N. Ben-Eliezer, D.K. Sodickson, and K.T. Block. Rapid and accurate t2mapping from multi-spin-echo data using bloch-simulation-based reconstruction. *Magnetic Resonance in Medicine*, 73(2):809–817, 2015.
- [Blo53] F. Bloch. The principle of nuclear induction. *Science*, 118(3068):425–430, 1953.
- [BNB⁺99] W.R. Bauer, W. Nadler, M. Bock, L.R. Schad, C. Wacker, A. Hartlep, and G. Ertl. Theory of the bold effect in the capillary region: an analytical approach for the determination of t2 in the capillary network of myocardium. *Magnetic resonance in medicine*, 41(1):51, 1999.
- [BPP48] N. Bloembergen, E.M. Purcell, and R.V. Pound. Relaxation effects in nuclear magnetic resonance absorption. 1948.
- [BZZ⁺18] L.R. Buschle, C.H. Ziener, K. Zhang, V.J. Sturm, T. Kampf, A. Hahn, G. Solecki, F. Winkler, M. Bendszus, S. Heiland, H.P. Schlemmer, and F.T. Kurz. Vessel radius

- mapping in an extended model of transverse relaxation. *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine*, 31(4):531–551, 2018.
- [CDB⁺12] T. Clarner, F. Diederichs, K. Berger, B. Denecke, L. Gan, P. van der Valk, C. Beyer, S. Amor, and M. Kipp. Myelin debris regulates inflammatory responses in an experimental demyelination animal model and multiple sclerosis lesions. *GLIA*, 60(10):1468–1480, 2012.
- [CG10] E.F. Cox and P.A. Gowland. Simultaneous quantification of t_2 and t_2^* using a combined gradient echo-spin echo sequence at ultrahigh field. *Magnetic resonance in medicine*, 64(5):1440, 2010.
- [CKBA10] S. Chung, D. Kim, E. Breton, and L. Axel. Rapid b_1^+ mapping using a pre-conditioning rf pulse with turboflash readout. *Magnetic resonance in medicine : official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine*, 64(2):439–446, 2010.
- [CLS⁺05] C.M. Collins, W. Liu, W. Schreiber, Q.X. Yang, and M.B. Smith. Central brightening due to constructive interference with, without, and despite dielectric resonance. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 21(2):192–196, 2005.
- [CP54] H.Y. Carr and E.M. Purcell. Effects of diffusion on free precession in nuclear magnetic resonance experiments. *Physical Review*, 94(3):630–638, 1954.
- [CPJ⁺87] B. Condon, J. Patterson, A. Jenkins, D. Wyper, D. Hadley, R. Grant, J. Rowan, and G. Teasdale. Mr relaxation times of cerebrospinal fluid. *Journal of computer assisted tomography*, 11(2):203–207, 1987.
- [crc08] *CRC Handbook of Chemistry and Physics, 88th ed Editor-in-Chief: David R. Lide (National Institute of Standards and Technology) CRC Press/Taylor Francis Group: Boca Raton, FL. 2007. 2640 pp. 139.95. ISBN 0-8493-0488-1, volume 130. American Chemical Society, 2008.*
- [DCB⁺11] D. Debanne, E. Campanac, A. Bialowas, E. Carlier, and G. Alcaraz. Axon physiology. *Physiological reviews*, 91 2:555–602, 2011.
- [dGBM⁺06] R.A. de Graaf, P.B. Brown, S. McIntyre, T.W. Nixon, K.L. Behar, and D.L. Rothman. High magnetic field water and metabolite proton t_1 and t_2 relaxation in rat brain in vivo. *Magnetic Resonance in Medicine*, 56(2):386–394, 2006.
- [dRBPW08] L. de Rochefort, R. Brown, M.R. Prince, and Y. Wang. Quantitative mr susceptibility mapping using piece-wise constant regularized inversion of the magnetic field. *Magnetic Resonance in Medicine*, 60(4):1003–1009, 2008.

- [dRLK⁺10] L. de Rochefort, T. Liu, B. Kressler, J. Liu, P. Spincemaille, V. Lebon, J. Wu, and Y. Wang. Quantitative susceptibility map reconstruction from mr phase data using bayesian regularization: Validation and application to brain imaging. *Magnetic Resonance in Medicine*, 63(1):194–206, 2010.
- [DZV⁺20] K. Deh, M. Zaman, Y. Vedvyas, Z. Liu, K. Gillen, P. O’ Malley, D. Bedretdinova, T. Nguyen, R. Lee, P. Spincemaille, J. Kim, Y. Wang, and M.M. Jin. Validation of mri quantitative susceptibility mapping of superparamagnetic iron oxide nanoparticles for hyperthermia applications in live subjects. *Scientific reports*, 10(1):1171–11, 2020.
- [EBLS20] J. Emmerich, P. Bachert, M.E. Ladd, and S. Straub. *On the influence of two coexisting species of susceptibility-producing structures on the R_2^* relaxation rate*. 2020.
- [EDB⁺18] K. Eckstein, B. Dymerska, B. Bachrata, W. Bogner, K. Poljanc, S. Trattinig, and S.D. Robinson. Computationally efficient combination of multi-channel phase data from multi-echo acquisitions (aspire). *Magnetic Resonance in Medicine*, 79(6):2996–3006, 2018.
- [EFS⁺19] J. Emmerich, S. Flassbeck, S. Schmidt, P. Bachert, and M.E. Ladd. *Rapid and accurate dictionary-based T2 mapping from multi-echo turbo spin echo data at 7 Tesla*. 2019. Gesehen am 22.05.2019. ; First published: 17 October 2018.
- [FDYY18] J. Ford, N. Dogan, L. Young, and F. Yang. Quantitative radiomics: Impact of pulse sequence parameter selection on mri-based textural features of the brain. *Contrast media and molecular imaging*, 2018:1729071–9, 2018.
- [Fla19] S. Flassbeck. *On the simultaneous quantification of flow velocities and relaxation constants through magnetic resonance fingerprinting*. Heidelberg, 2019.
- [GP95] H. Gudbjartsson and S. Patz. The rician distribution of noisy mri data. *Magnetic Resonance in Medicine*, 34(6):910–914, 1995.
- [Gra07] R.A. de Graaf. *In vivo NMR spectroscopy*. Wiley, Chichester [u.a.], 2nd ed. edition, 2007. Includes bibliographical references and index.
- [HA09] M.G. Hall and D.C. Alexander. Convergence and parameter choice for monte-carlo simulations of diffusion mri. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 28(9):1354–1364, 2009.
- [Haa11] E.M. Haacke, editor. *Susceptibility weighted imaging in MRI*. Wiley, Hoboken, NJ, 1st ed. edition, 2011. Includes bibliographical references.
- [HBTv99] E.M. Haacke, R.W. Brown, M.R. Thompson, and R. Venkatesan. *Magnetic resonance imaging*. Wiley-Liss, New York [u.a.], 1999. Includes bibliographical references and index.

- [Hei94] J. Heintzenberg. Properties of the log-normal particle size distribution. *Aerosol Science and Technology*, 21(1):46–48, 1994.
- [HL79] D.I. Hoult and P.C. Lauterbur. The sensitivity of the zeugmatographic experiment involving human samples. *Journal of Magnetic Resonance (1969)*, 34(2):425–433, 1979.
- [HMF⁺09] M. Haris, E. McArdle, M. Fenty, A. Singh, C. Davatzikos, J.Q. Trojanowski, E.R. Melhem, C.M. Clark, and A. Borthakur. Early marker for alzheimer’s disease: Hippocampus t1rho (t1ρ) estimation. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 29(5):1008–1012, 2009.
- [HP19] N. Hobson and S.P. et al. Polster. Phantom validation of quantitative susceptibility and dynamic contrast-enhanced permeability mr sequences across instruments and sites. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*, 2019.
- [HS00] J. Hennig and K. Scheffler. Easy improvement of signal-to-noise in rare-sequences with low refocusing flip angles. *Magnetic Resonance in Medicine*, 44(6):983–985, 2000.
- [HW04] H. Haken and H.C. Wolf. *Atom- und Quantenphysik*. Springer-Lehrbuch. Springer, Berlin ; Heidelberg, achte, aktualisierte und erweiterte auflage edition, 2004. Mit 307 Abbildungen, 32 Tabellen, 177 Aufgaben und vollständigen Lösungen.
- [ILBR01] T.S. Ibrahim, R. Lee, B.A. Baertlein, and P-M.L. Robitaille. B1 field homogeneity and sar calculations for the birdcage coil. *Physics in Medicine and Biology*, 46(2):609, 2001.
- [KBE74] R. Kaiser, E. Bartholdi, and R.R. Ernst. Diffusion and field-gradient effects in nmr fourier spectroscopy. *The Journal of Chemical Physics*, 60(8):2966–2979, 1974.
- [KN18] Valerij G Kiselev and Dmitry S Novikov. Transverse nmr relaxation in biological tissues. *NeuroImage*, 182:149–168, 2018.
- [KP99] V.G. Kiselev and S. Posse. Analytical model of susceptibility-induced mr signal dephasing: effect of diffusion in a microvascular network. *Magnetic resonance in medicine*, 41(3):499, 1999.
- [KSZ⁺05] V.G. Kiselev, R. Strecker, S. Ziyeh, O. Speck, and J. Hennig. Vessel size imaging in humans. *Magnetic Resonance in Medicine*, 53(3):553–563, 2005.
- [Lau73] P.C. Lauterbur. Image formation by induced local interactions: Examples employing nuclear magnetic resonance. *Nature*, 242(5394):190–191, 1973.

- [LBM⁺18] M.E. Ladd, P. Bachert, M. Meyerspeer, E. Moser, A.M. Nagel, D.G. Norris, S. Schmitter, O. Speck, S. Straub, and M. Zaiss. Pros and cons of ultra-high-field mri/mrs for human application. *Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy*, 109:1–50, 2018.
- [LLD⁺17] W. Li, C. Liu, T.Q. Duong, P.C. van Zijl, and X. Li. Susceptibility tensor imaging (sti) of the brain. *NMR in Biomedicine*, 30(4):e3540, 2017.
- [LLdR⁺11] T. Liu, J. Liu, L. de Rochefort, P. Spincemaille, I. Khalidov, J.R. Ledoux, and Y. Wang. Morphology enabled dipole inversion (medi) from a single-angle acquisition: Comparison with cosmos in human brain imaging. *Magnetic Resonance in Medicine*, 66(3):777–783, 2011.
- [LLdR⁺12] J. Liu, T. Liu, L. de Rochefort, J. Ledoux, I. Khalidov, W. Chen, A.J. Tsiouris, C. Wisnieff, P. Spincemaille, M.R. Prince, and Y. Wang. Morphology enabled dipole inversion for quantitative susceptibility mapping using structural consistency between the magnitude image and the susceptibility map. *NeuroImage*, 59(3):2560–2568, 2012.
- [LNC⁺17] J. Lee, Y. Nam, J. Choi, H. Shin, T. Hwang, and J. Lee. Separating positive and negative susceptibility sources in qsm. *Proc. Intl. Soc. Magn. Reson. Med*, 25, 2017.
- [LSK⁺12] C. Langkammer, F. Schweser, N. Krebs, A. Deistung, W. Goessler, E. Scheurer, K. Sommer, G. Reishofer, K. Yen, F. Fazekas, S. Ropele, and J.R. Reichenbach. Quantitative susceptibility mapping (qsm) as a means to measure brain iron? a post mortem validation study. *NeuroImage*, 62(3):1593–1599, 2012.
- [LSY⁺18] Z. Liu, P. Spincemaille, Y. Yao, Y. Zhang, and Y. Wang. Medi+0: Morphology enabled dipole inversion with automatic uniform cerebrospinal fluid zero reference for quantitative susceptibility mapping. *Magnetic Resonance in Medicine*, 79(5):2795–2803, 2018.
- [LTD⁺17] M. Lancione, M. Tosetti, G. Donatelli, M. Cosottini, and M. Costagli. The impact of white matter fiber orientation in single-acquisition quantitative susceptibility mapping. *NMR in Biomedicine*, 30(11):e3798–n/a, 2017.
- [LW10] R.M. Lebel and A.H. Wilman. Transverse relaxometry with stimulated echo compensation. *Magnetic resonance in medicine*, 64(4):1005–1014, 2010.
- [LWL⁺13] T. Liu, C. Wisnieff, M. Lou, W. Chen, P. Spincemaille, and Y. Wang. Nonlinear formulation of the magnetic field to source relationship for robust quantitative susceptibility mapping. *Magnetic Resonance in Medicine*, 69(2):467–476, 2013.
- [MG58] S. Meiboom and D. Gill. Modified spin-echo method for measuring nuclear relaxation times. *Review of Scientific Instruments*, 29(8):688–691, 1958.

- [MKK⁺10] J.P. Marques, T. Kober, G. Krueger, W. van der Zwaag, P. Van de Moortele, and R. Gruetter. Mp2rage, a self bias-field corrected sequence for improved segmentation and t1-mapping at high field. *NeuroImage*, 49(2):1271–1281, 2010.
- [MS12] J.L. Mueller and S. Siltanen. *Linear and nonlinear inverse problems with practical applications*. Number ARRAY(0x56300f072550) in Computational science and engineering. SIAM, Society for Industrial and Applied Mathematics, Philadelphia, 2012. Literaturverz. S. 311 - 347.
- [NSA⁺07] M. Neema, J. Stankiewicz, A. Arora, V.S.R. Dandamudi, C.E. Batt, Z.D. Guss, A. Al-Sabbagh, and R. Bakshi. T1- and t2-based mri measures of diffuse gray matter and white matter damage in patients with multiple sclerosis. *Journal of Neuroimaging*, 17:16S–21S, 2007.
- [PNT⁺15] M. Pei, T.D. Nguyen, N.D. Thimmappa, C. Salustri, F. Dong, M.A. Cooper, J. Li, M.R. Prince, and Y. Wang. Algorithm for fast monoexponential fitting based on auto-regression on linear operations (arlo) of data. *Magnetic Resonance in Medicine*, 73(2):843–850, 2015.
- [PSB11] R. Pohmann, G. Shajan, and D.Z. Balla. Contrast at high field: Relaxation times, magnetization transfer and phase in the rat brain at 16.4 t. *Magnetic Resonance in Medicine*, 66(6):spcone–spcone, 2011.
- [PSS15] A. Petrovic, E. Scheurer, and R. Stollberger. Closed-form solution for t2 mapping with nonideal refocusing of slice selective cpmg sequences. *Magnetic Resonance in Medicine*, 73(2):818–827, 2015.
- [RBK⁺16] S.D. Robinson, K. Bredies, D. Khabipova, B. Dymerska, J.P. Marques, and F. Schweser. An illustrated comparison of processing methods for mr phase imaging and qsm: combining array coil signals and phase unwrapping. *NMR in Biomedicine*, 2016.
- [RESM90] P.B. Roemer, C.E. Edelstein, W.A. and Hayes, S.P. Souza, and O.M. Mueller. The nmr phased array. *Magnetic Resonance in Medicine*, 16(2):192–225, 1990.
- [SACF⁺12] J. Schindelin, I. Arganda-Carreras, E. Frise, V. Kaynig, M. Longair, T. Pietzsch, S. Preibisch, C. Rueden, S. Saalfeld, B. Schmid, J. Tinevez, D.J. White, V. Hartenstein, K. Eliceiri, P. Tomancak, and A. Cardona. Fiji: an open-source platform for biological-image analysis. *Nature methods*, 9(7):676–682, 2012.
- [SDLR11] F. Schweser, A. Deistung, B.W. Lehr, and J.R. Reichenbach. Quantitative imaging of intrinsic magnetic tissue properties using mri signal phase: An approach to in vivo brain iron metabolism? *NeuroImage*, 54(4):2789–2807, 2011.

- [SDR16] F. Schweser, A. Deistung, and J.R. Reichenbach. Foundations of mri phase imaging and processing for quantitative susceptibility mapping (qsm). *Zeitschrift fuer Medizinische Physik*, 26(1):6–34, 2016.
- [Sha49] C.E. Shannon. Communication in the presence of noise. *Proceedings of the IRE*, 37(1):10–21, 1949.
- [SL74] L.A. Shepp and B.F. Logan. The fourier reconstruction of a head section. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, 21(3):21–43, June 1974.
- [SPU⁺14] T.J. Sumpf, A. Petrovic, M. Uecker, F. Knoll, and J. Frahm. Fast T2 Mapping With Improved Accuracy Using Undersampled Spin-Echo MRI and Model-Based Reconstructions With a Generating Function. *IEEE Trans Med Imaging*, 33:2213–2222, 2014.
- [SRR⁺17] F. Schweser, S.D. Robinson, L. Rochefort, W. Li, and K. Bredies. An illustrated comparison of processing methods for phase mri and qsm: removal of background field contributions from sources outside the region of interest. *NMR in Biomedicine*, 30(4):n/a, 2017.
- [SSE⁺17] S. Straub, T.M. Schneider, J. Emmerich, M.T. Freitag, C.H. Ziener, H.P. Schlemmer, M.E. Ladd, and F.B. Laun. Suitable reference tissues for quantitative susceptibility mapping of the brain. *Magnetic Resonance in Medicine*, 78(1):204–214, 2017.
- [SUR⁺17] S. Sood, J. Urriola, K. Reutens, D. and O’Brien, S. Bollmann, M. Barth, and V. Vegh. Echo time-dependent quantitative susceptibility mapping contains information on tissue properties. *Magnetic Resonance in Medicine*, 77(5):1946–1958, 2017.
- [SW14] H. Sun and A.H. Wilman. Background field removal using spherical mean value filtering and tikhonov regularization. *Magnetic Resonance in Medicine*, 71(3):1151–1157, 2014.
- [SZ03] M.A. Schofield and Y. Zhu. Fast phase unwrapping algorithm for interferometric applications. *Optics letters*, 28(14):1194, 2003.
- [SZ18] F. Schweser and R. Zivadinov. Quantitative susceptibility mapping (qsm) with an extended physical model for mri frequency contrast in the brain: a proof-of-concept of quantitative susceptibility and residual (quasar) mapping. *NMR in Biomedicine*, 31(12):e3999–n/a, 2018.
- [Tor56] H.C. Torrey. Bloch equations with diffusion terms. *Physical Review*, 104(3):563–565, 1956.

- [VGC⁺01] J.T. Vaughan, M. Garwood, C.M. Collins, W. Liu, L. DelaBarre, G. Adriany, P. Andersen, H. Merkle, R. Goebel, M.B. Smith, and K. Ugurbil. 7t vs. 4t: Rf power, homogeneity, and signal-to-noise comparison in head images. *Magnetic Resonance in Medicine*, 46(1):24–30, 2001.
- [WAZ⁺11] G.H. Welsch, S. Apprich, S. Zbyn, T.C. Mamisch, V. Mlynarik, K. Scheffler, O. Bieri, and S. Trattnig. Biochemical (t2, t2 and magnetisation transfer ratio) mri of knee cartilage: feasibility at ultra-high field (7t) compared with high field (3t) strength. *European Radiology*, 21(6):1136–1143, 2011.
- [Wei15] M. Weigel. Extended phase graphs: Dephasing, rf pulses, and echoes - pure and simple. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 41(2):266–295, 2015.
- [WGM00] D.O. Walsh, A.F. Gmitro, and M.W. Marcellin. Adaptive reconstruction of phased array mr imagery. *Magnetic Resonance in Medicine*, 43(5):682–690, 2000.
- [WH06] M. Weigel and J. Hennig. Contrast behavior and relaxation effects of conventional and hyperecho-turbo spin echo sequences at 1.5 and 3 t. *Magnetic Resonance in Medicine*, 55(4):826–835, 2006.
- [WK92] R.M. Weisskoff and S. Kiihne. Mri susceptometry: Image-based measurement of absolute susceptibility of mr contrast agents and human blood. *Magnetic Resonance in Medicine*, 24(2):375–383, 1992.
- [WKM14] D. Weishaupt, V.D. Köchli, and B. Marincek. *Wie funktioniert MRI?* SpringerLink : Bücher. Springer, Berlin, Heidelberg, 7., überarb. u. erg. aufl. 2014 edition, 2014.
- [WL15] Y. Wang and T. Liu. Quantitative susceptibility mapping (qsm): Decoding mri data for a tissue magnetic biomarker. *Magnetic Resonance in Medicine*, 73(1):82–101, 2015.
- [WLGL12] B. Wu, W. Li, A. Guidon, and C. Liu. Whole brain susceptibility mapping using compressed sensing. *Magnetic resonance in medicine*, 67(1):137–147, 2012.
- [WRO⁺15] C. Wisnieff, S. Ramanan, J. Olesik, S. Gauthier, Y. Wang, and D. Pitt. Quantitative susceptibility mapping (qsm) of white matter multiple sclerosis lesions: Interpreting positive susceptibility and the presence of iron. *Magnetic Resonance in Medicine*, 74(2):564–570, 2015.
- [WSK⁺10] M. Weigel, S. Schwenk, V.G. Kiselev, K. Scheffler, and J. Hennig. Extended phase graphs with anisotropic diffusion. *Journal of Magnetic Resonance*, 205(2):276–285, 2010.
- [WVW⁺05] I. Wolf, M. Vetter, I. Wegner, T. Böttger, M. Nolden, M. Schöbinger, M. Hastenteufel, T. Kunert, and H-P. Meinzer. The medical imaging interaction toolkit. *Medical Image Analysis*, 9(6):594–604, 2005.

- [WZBR94] R. Weisskoff, C.S. Zuo, J.L. Boxerman, and B.R. Rosen. Microscopic susceptibility variation and transverse relaxation: Theory and experiment. *Magnetic Resonance in Medicine*, 31(6):601–610, 1994.
- [YH94] D.A. Yablonskiy and E.M. Haacke. Theory of nmr signal behavior in magnetically inhomogeneous tissues: the static dephasing regime. *Magnetic resonance in medicine*, 32(6):749–763, 1994.
- [YNP⁺18] Y. Yao, T.D. Nguyen, S. Pandya, Y. Zhang, S. Hurtado Rúa, I. Kovanlikaya, A. Kucyeski, Z. Liu, Y. Wang, and S.A. Gauthier. Combining quantitative susceptibility mapping with automatic zero reference (qsm0) and myelin water fraction imaging to quantify iron-related myelin damage in chronic active ms lesions. *AJNR. American journal of neuroradiology*, 39(2):303–310, 2018.

Wissenschaftliche Publikationen

Publikationen, welche in diese Arbeit eingeflossen sind, sind mit (*) gekennzeichnet

Zeitschriftenartikel

- 1.* **Emmerich J.**, Flassbeck S., Schmidt S., Bachert P., Ladd M. E., Straub S., Rapid and accurate dictionary-based T2 mapping from multi-echo turbo spin echo data at 7 Tesla. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 49(5), 1253-1262 (2019)
- 2.* **Emmerich J.**, Bachert P., Ladd M. E., Straub S., On the influence of two coexisting species of susceptibility-producing structures on the R_2^* relaxation rate. Eingereicht zur Publikation in *Magnetic Resonance Imaging (MRI)*, im Peer-Review-Prozess (2020)
3. Straub S., Mangesius S., **Emmerich J.**, Indelicato E., Nachbauer W., Degenhardt K., Ladd M.E., Boesch S., Gizewski E., Towards quantitative neuroimaging biomarkers for Friedreich's ataxia at 7 Tesla: susceptibility mapping, diffusion imaging, R2 and R1 relaxometry. Submitted to *Human Brain Mapping* (2020)
4. **Emmerich J.**, Laun F.B., Pfaffenberger A., Schilling R., Denoix M., Maier F., Sterzing F., Bostel T., Straub S., On the size of susceptibility-induced MR image distortions in prostate and cervix in the context of MR-guided radiation therapy. *Medical physics*, 45(4), 1586-1593 (2018)
5. Straub S., **Emmerich J.**, Schlemmer H., Maier-Hein K., Ladd M.E., Röthke M.C., Bonekamp D., and Laun F.B., Mask-Adapted Background Field Removal for Artifact Reduction in Quantitative Susceptibility Mapping of the Prostate. *Tomography*, 3(2), 96 (2017)
6. Straub S., Laun F.B., **Emmerich J.**, Jobke B., Hauswald H., Katayama K., Herfarth K., Schlemmer H., Ladd M.E., Ziener C.H., Bonekamp D., Roethke M., Potential of quantitative susceptibility mapping for detection of prostatic calcifications. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 45(3), 889-898 (2017)
7. Straub S., Schneider T., **Emmerich J.**, Freitag M.T., Ziener C.H., Schlemmer H., Ladd M.E., Laun F.B., Suitable reference tissues for quantitative susceptibility mapping of the brain. *Magnetic resonance in medicine*, 78(1), 204-214 (2017)

Konferenzbeiträge

- 1.* **Emmerich J.**, Ludwig D., and Straub S., On the Influence of Diffusion Effects on Quantitative Susceptibility Imaging of Spherical Objects In: 4th Int. Workshop on MRI Phase Contrast and QSM, Seoul (2019)
- 2.* **Emmerich J.**, and Straub S., On the influence of two coexisting species of susceptibility-producing structures on the R2' relaxation rate: the static dephasing regime and diffusion effects. Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med. 27: 4982, (2019)
- 3.* **Emmerich J.**, and Straub S., 'Accurate and rapid dictionary-based T2 mapping using multi-echo turbo spin echo sequences with reduced refocusing angle. Proc. Intl. Soc. Magn. Reson. Med., 26 (2018)
4. Straub S., Mangesius S., **Emmerich J.**, Indelicato E., Nachbauer W., Degenhardt K.S., Ladd M.E., Boesch S., and Gizewski E.R., Does quantitative ultra-high-field magnetic resonance imaging have added value in the characterization of Friedreich's ataxia? Proc. Intl. Soc. Magn. Reson. Med., 28 (2020)
5. Sandig F.L., **Emmerich J.**, El-Sanousy E., Ladd M.E., Schlemmer H.P., Straub S., Automatic deep learning segmentation of grey and white matter lesions in 7T MRI data. Proc. Intl. Soc. Magn. Reson. Med., 28 (2020)
6. Hellwich E., Elter A., Dorsch S., Mann P., **Emmerich J.**, Schäfer M., Runz A., Klüter S., Spindeldreier CK., Karger CP., Debus J., Quantification and reduction of susceptibility artefacts for a quality assurance phantom in MRgRT. In: Proc. of the European Society for Radiotherapy and Oncology, ESTRO (2020)
7. Straub S., **Emmerich J.**, Mangesius S., Indelicato E., Ladd M.E., Boesch S., and Gizewski E.R., Quantitative assessment of white matter degeneration in Friedreich's ataxia at 7T: susceptibility, diffusion anisotropy, and T2 and T1 relaxometry. In: 4th Int. Workshop on MRI Phase Contrast and QSM, Seoul (2019)
8. Straub S., **Emmerich J.**, Mangesius S., Indelicato E., Ladd M.E., Boesch S., and Gizewski E.R., Quantitative assessment of the degeneration of the superior cerebellar peduncle in Friedreich's ataxia at 7 T: susceptibility, diffusion anisotropy, and T2 and T1 relaxometry. Proc. Intl. Soc. Magn. Reson. Med., 27 (2019)
9. **Emmerich J.**, Straub S., and Laun F.B., On the Deviation of Actual Isocenter Slice Position in Magnetic Resonance Imaging. Proc. Intl. Soc. Magn. Reson. Med., 25 (2017)

10. **Emmerich J.**, Schilling R., Straub S., Pfaffenberger A., and Laun F.B., On the Influence of Susceptibility-Related Field Inhomogeneities Caused by Intestinal Gases on the Distortion in Prostate and Cervix. *Proc. Intl. Soc. Magn. Reson. Med.*, 25 (2017)
11. **Emmerich J.**, Laun F.B., Bachert P., Straub S., Müller L., Pfaffenberger A., Bach M., Diskrepanz zwischen nominaler und tatsächlicher Schichtdicke in der Magnetresonanztomographie. DGMP 2016, Würzburg, Abstractband (2016), 167-69
12. **Emmerich J.**, Müller L., Wetscherek A., Laun F.B., On the influence of scanner vibrations on ADC in apparent exchange rate measurements. *Proc. Intl. Soc. Magn. Reson. Med.* 23:4515 (2015)

Danksagung

Was du mit Geld nicht bezahlen kannst,
bezahle wenigstens mit Dank.

Deutsches Sprichwort

In diesem Sinne möchte ich mich bei allen bedanken, die zum Gelingen meiner Doktorarbeit beigetragen haben, insbesondere bei:

Herrn Prof. Dr. Peter Bachert für die Betreuung und die Vertretung meiner Arbeit gegenüber der Fakultät und für die interessanten Gespräche zum und neben dem Promotionsthema.

Herrn Prof. Dr. Lothar Schad für die Übernahme des Zweitgutachtens.

Sina für die Betreuung der Arbeit und die zahlreichen Diskussionen zur Arbeit, Gott und der Welt (auch wenn gelegentlich von vorne herein klar war, dass wir keinen gemeinsamen Nenner finden werden :-)).

Meinen Kollegen aus dem Büro, der 7T-Gruppe und allen Gangsitzern für das angenehme Arbeitsklima sowie für die gemeinsamen Kaffeekränzchen und Mittagessen.

Den Volleyballkollegen der SG Sinsheim/Helmstadt für die Ablenkung vom Alltagstrott und der Bixewoschd-Selbsthilfegruppe fürs Korrekturlesen.

Ganz besonders bedanken möchte ich mich bei meinen Eltern und meiner Familie für die Ermöglichung meines Physikstudiums hier in Heidelberg und dass ich in jeder Hinsicht volle Unterstützung von euch bekomme. DANKE!

Erklärung

Ich versichere, dass ich diese Arbeit selbstständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe.

Heidelberg, den 16. März 2020

.....

